

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° 152

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

LE GLUCAGON
Perspectives
Thérapeutiques nouvelles

par

M. Jean-Claude DESCOHAND

Né le 11 Septembre 1947 à le Corps -53-

Présentée et Soutenue Publiquement le 15. MAI 1974.

Président: M. le Professeur, R. VILLEY

A.C.E.M.C. Editeur.

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

LE GLUCAGON

Perspectives

Thérapeutiques nouvelles

par

M. Jean-Claude DESCOHAND

Né le 11 Septembre 1947 à Le Horps -53-

Présentée et Soutenue Publiquement le

Président: M. le Professeur, R. VILLEY

A.C.E.M.C. Editeur.

FAVOURITE OF MEDICAL MEN

1875

THE

GOVERNMENT OF MEDICINE



LEIDEN

1875

1875

1875

1875



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Professeurs

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. DROSDOWSKY	Biochimie médicale
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie
VENEZIA	Pédiatrie-génétique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mlle DENIZET	Radiologie
MM. DESCHAMPS	Dermatologie
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
THOMAS	Immunologie, Hématologie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences associé)

A MA FEMME

A MES PARENTS

qu'ils soient remerciés en ce jour
des sacrifices que je leur ai de-
mandés.

A MA FAMILLE

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. VILLEY,
Professeur de Clinique Médicale,
Doyen de la Faculté de Médecine de Caen.

qui nous a fait le très grand honneur
de présider cette thèse.

Il a su nous conseiller au cours de
nos études et nous préparer à notre
vie de médecin.

Qu'il soit assuré de notre profonde
et respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMENAGER,
Professeur de Clinique Médicale.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZIN,
Maître de Conférence Agrégé de Thérapeutique
et Réanimation Médicale.

MONSIEUR LE DOCTEUR MOULIN,
Maître de Conférence Agrégé de Pharmacologie.

qu'ils veuillent bien trouver ici
le témoignage de notre profonde
gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE CAEN.

A MES MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE LISIEUX.

AU DOCTEUR G. HERAUD

Chef du Service de Cardiologie Diabétologie
du Centre Hospitalier de Lisieux.

qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse.

Qu'il soit remercié de la disponi-
bilité qu'il sut me témoigner et
des conseils éclairés qu'il m'a pro-
digués.

Puisse-t-il trouver ici le témoigna-
ge d'une très sincère reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

- oOo -

La mise à la disposition des médecins du Glucagon constitue, à côté de son intérêt diagnostique dans diverses affections, un événement thérapeutique important.

Cette hormone, sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans, est, d'abord et avant tout, une hormone glycogénolytique hyperglycémiante.

L'emploi du Glucagon dans le traitement des hypoglycémies, et tout spécialement de l'hypoglycémie insulínique, peut être considéré comme une acquisition d'un haut intérêt.

Le grand mouvement de curiosité scientifique suscité par la découverte du Glucagon et par la recherche de sa signification physiologique a permis d'assigner à cette hormone un rôle beaucoup plus vaste.

Actuellement, le Glucagon apparaît aux yeux des physiologistes et des chercheurs comme une hormone des situations de besoin énergétique aigu, peut-être même de l'urgence métabolique.

Telles sont les circonstances qui ont conduit à tester

le Glucagon comme tonicardiaque éventuel, comme médicament des états de choc.

Le présent ouvrage étudie successivement :

- les données actuelles de la physiologie (glucagon, entéro-glucagon, régulation de la sécrétion de ces hormones),
- les effets métaboliques (mode d'action au niveau du glycogène hépatique, mode d'action sur l'adipocyte),
- le glucagon dans le traitement des hypoglycémies dans la pratique quotidienne,
- le glucagon en cardiologie ; bases pharmacologiques,
- le glucagon en cardiologie : son emploi dans le choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde,
- les autres indications du glucagon en cardiologie (situation d'insuffisance cardiaque subaigüe irréductible ; surdosage en bêta bloquants et en certaines drogues antiarythmiques dont l'amide procaïnique),
- le glucagon dans les états de choc de causes diverses.

- oOo -

CHAPITRE I : P H Y S I O L O G I E

- oOo -

- HISTORIQUE -

Dès 1922, MAC LEOD signale l'existence d'une hyperglycémie initiale après administration d'extraits pancréatiques chez l'animal.

L'année suivante MURLIN donne à la substance "ayant la propriété d'agir dans le sens opposé à l'insuline" le nom de glucagon.

En 1948, SUTHERLAND, CORI et de DUVE isolent le glucagon ; sa cristallisation et la détermination de sa structure sont obtenus en 1953 par STAUB, BEHRENS et BROMER. Ces auteurs extraient le glucagon par l'acétone en milieu acide puis lui font subir une série de précipitations successives en présence d'acétate de sodium et de tampon glucocolle avant de le recueillir sous l'aspect fini de cristaux rhombododécaédriques.

Il faut attendre 1961 pour qu' UNGER parvienne, par méthode immunologique, à doser l'hormone dont la synthèse est réalisée en 1968 par WUNSCH.

- STRUCTURE -

De poids moléculaire 3485 (en ce qui concerne l'hormone porcine), sa molécule polypeptidique est constituée d'une chaîne de 29 acides aminés parmi lesquels figurent tryptophane et méthionine (fig. 1).

Ceci, joint à l'absence de cystine et de ponts disulfures, le différencie de l'insuline et le protège de la dénaturation alcaline.

Par contre, cette structure le rapproche de celle de la sécrétine.

L'établissement de la structure d'hormones provenant d'espèces différentes a permis de mettre en évidence une spécificité d'espèce faible, comme pour l'insuline et à la différence de l'hormone somatotrope. (63)

Mais à côté de ce glucagon pancréatique, LARSON et FOA (89) et UNGER et Coll. (287) découvrent une activité hyperglycémiant de la muqueuse gastrique et duodénale de chien. Ils isolent une substance glycogénolytique sécrétée par certaines cellules argentaffines : l'entéro-glucagon (288). Celui-ci réagit avec les anticorps anti-glucagon (SAMOLS - 254) tout en ayant un poids moléculaire différent (de l'ordre de 12000).

Cette hormone non encore purifiée a vraisemblablement avec le glucagon pancréatique des analogies de structure portant sur l'extrémité N terminale et la portion centrale de la molécule (zone où se trouve la structure lipolytique), mais non l'extrémité C terminale (zone nécessaire à l'activité hyperglycémiant du glucagon) (13). Ces différences structurales sont actuellement l'objet d'études.

L'entéro-glucagon d'ores et déjà semble doué d'un pouvoir insulino-gène plus puissant.

- ORIGINE -

L'origine principale du glucagon reste les cellules alpha des îlots de Langerhans comme le montrent :

- le pouvoir glucogénolytique des extraits de granulation alpha (BENSLEY et WOERNER), cités par POUSSET (229),
- la richesse particulière en glucagon du pancréas foetal riche en îlots de Langerhans (SUTHERLAND et de DUVE) (276),
- la richesse en glucagon du pancréas du canard qui contient des îlots géants riches en cellule alpha,
- la fixation élective par immunofluorescence des anticorps anti-glucagon sur les cellules alpha (36).

Nous avons vu l'existence d'une substance très proche du glucagon au niveau de la muqueuse intestinale (288). Cet entéro-glucagon serait sécrété par certaines cellules argentaffines.

Il a été trouvé également des traces de glucagon dans d'autres tissus :

- rate et ganglions lymphatiques,
 - peau,
- sans qu'on en connaisse la signification.

- DEVENIR et DESTRUCTION -

Une fois sécrété (50 à 200 microgr/H) le glucagon a une demi-vie de 10 mn environ. En effet, 20 minutes après une injection I.V. de 3 mg de glucagon, plus de 80 % du produit ont disparu de la circulation (UNGER - 293).

Il est inactivé par le foie et le rein et est lysé également dans le milieu sanguin par le système de la plasmine. (MINSKY et Coll. - 200).

- MISE EN JEU DE LA SECRETION DU GLUCAGON -

- I - FACTEURS METABOLIQUES

- La libération du glucagon est influencée par divers facteurs métaboliques :

A - Glucose

Les expériences de OHNEDA et Coll. (1969) (216) et BUCHANAN et Coll. (294 ; 43) (1968 et 1969) ont démontré sans équivoque que l'hypoglycémie stimulait et l'hyperglycémie inhibait la sécrétion de glucagon.

Le jeûne s'accompagne d'une élévation de la glucagonémie et d'une diminution de l'insulinémie (193).

Chez l'homme l'ingestion d'un repas riche en hydrates de carbone (MULLER et Coll., 1970 - 206) ou d'une surcharge glucosée (HEDING, 1970 - 120) s'accompagne d'une diminution significative du taux de glucagon pancréatique dans le sang périphérique et d'une augmentation de l'insulinémie.

B - Acides Gras

LUYCKS et LEFEBVRE (1970, 1971 - 173, 174, 175) ont montré :

- une stimulation significative de la production de glucagon par le pancréas de chien anesthésié lors d'une chute du taux des acides gras libres, induite par l'acide nicotinique ou le propranolol (fig. 2).
- une diminution de la production de glucagon lors d'une élévation des acides gras libres induite par perfusion de Lipiphysan et d'héparine.

De ces données on a étendu le concept de glucagon hormone du besoin en glucose proposé par UNGER à celui de glucagon hormone du besoin en substrats énergétiques (LEFEBVRE et LUYCKS, 1971 - 157).

C'est ainsi que l'exercice musculaire s'accompagne chez le chien (BOTTGER et Coll., 1971 - 34) et chez le rat

LUYCKS et LEFEBVRE, 1972 - 158) d'une élévation significative du glucagon, tandis que la production d'insuline diminue.

MULLER et Coll. (1971 - 207) ont démontré une élévation nette de la glucagonémie chez le chien perfusé de 2 déoxyglucose (sucre non métabolisable inhibant le métabolisme cellulaire du glucose, créant ainsi un état véritable de besoin cellulaire en glucose).

A l'inverse EDWARDS et TAYLOR (1970 - 74) ont montré que tout apport d'énergie à la cellule alpha (glucose, acides gras, corps cétoniques) entraînait une réduction de la production de glucagon ; et que cet effet était probablement lié à la formation d'ATP car il est inhibé par des substances telles que cyanure malonate, dinitrophénol qui interfèrent avec la synthèse d'ATP.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'un contrôle par l'insuline de la pénétration du glucose dans la cellule alpha. (UNGER, 1970 ; MULLER, 1971 - 292, 207).

Ceci pourrait expliquer notamment la glucagonémie élevée malgré la présence d'une hyperglycémie majeure, chez le diabétique en acido-cétose.

- Mais à côté de ces observations, deux autres incontestables s'accordent mal avec le concept proposé :

A - La stimulation par les acides aminés de la sécrétion de glucagon, que ceux-ci soient administrés par voie veineuse ou par voie orale. (ASSAN et Coll., 1967 - 8).

Cet effet a été ultérieurement confirmé par de nombreux auteurs (160).

Alors que lors des autres stimulations les variations des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucagon étaient opposées ; dans le cas présent glucagon et insuline varient dans le sens d'une augmentation.

UNGER et Coll. (1969 - 290) expliquent ainsi ce double phénomène : la réponse insulinique favorise la synthèse

protéïque tandis que la réponse du glucagon permet de prévenir l'hypoglycémie qui ne manquerait pas de survenir ; et effectivement une perfusion de glucose permet de supprimer totalement l'élévation du taux de glucagon induite par la perfusion d'acides aminés.

B - La stimulation par le glucagon de la sécrétion d'insuline

Démontrée initialement par SAMOLS et Coll. (252) en 1965, qui constatent après perfusion constante de glucagon une élévation précoce (dans les deux minutes après le début de la perfusion) de l'insulinémie, alors même que les glycémies artérielles n'ont pas varié. (fig. 3)

Elle a été ultérieurement confirmée par de nombreux auteurs. (56, 150, 289).

Cet effet insulinogénique du glucagon est exalté par l'élévation de la glycémie. (fig. 4)

Dans les cirrhoses du foie, où la réponse glycémique au glucagon était franchement altérée, la réponse insulinique a persisté (SAMOLS et MARKS - 255)

Ces auteurs se sont demandés si la présence de glucagon n'était pas nécessaire aux cellules bêta pour assurer la stimulation de l'insulinosécrétion sous l'influence de glucose.

Ils soulignent les avantages d'une sécrétion de glucagon après un repas de sucres :

- augmentation de la sécrétion d'insuline,
- prévention d'un dépôt excessif de glycogène dans le foie,
- tendance à favoriser la captation du glucose à la périphérie par le tissu adipeux plutôt que par le muscle.

Toutefois si la réalité de ce phénomène ne peut être mise en doute pour le glucagon exogène, il n'a pas jusqu'ici été démontré pour le glucagon endogène.

Au contraire, certains auteurs ont rapporté le résultat d'expériences dans lesquelles la sécrétion de glucagon était supposée (MALAISSE, 1968 - 186) ou démontrée accrue

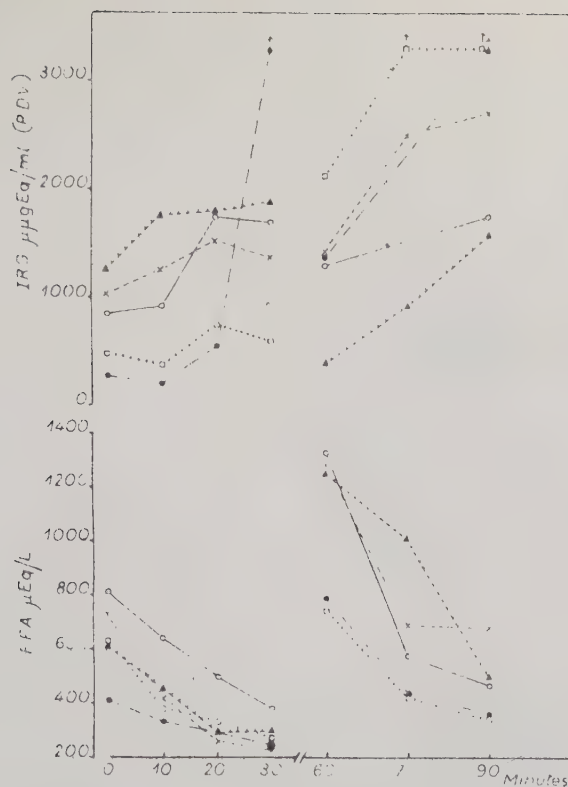


FIG. 2. — Dosage de glucagon (IRG) dans la veine pancréatico-duodénale du chien anesthésié. A gauche, réduction du taux plasmatique des acides gras libres (FFA) par une perfusion d'acide nicotinique, élévation contemporaine de la glucagonémie. A droite, diminution du taux plasmatique des acides gras libres lors de l'interruption de la perfusion intraveineuse d'une émulsion lipidique additionnée d'héparine, ici encore l'élévation de la glucagonémie est systématique (Luyckx et Lefebvre, 1970).

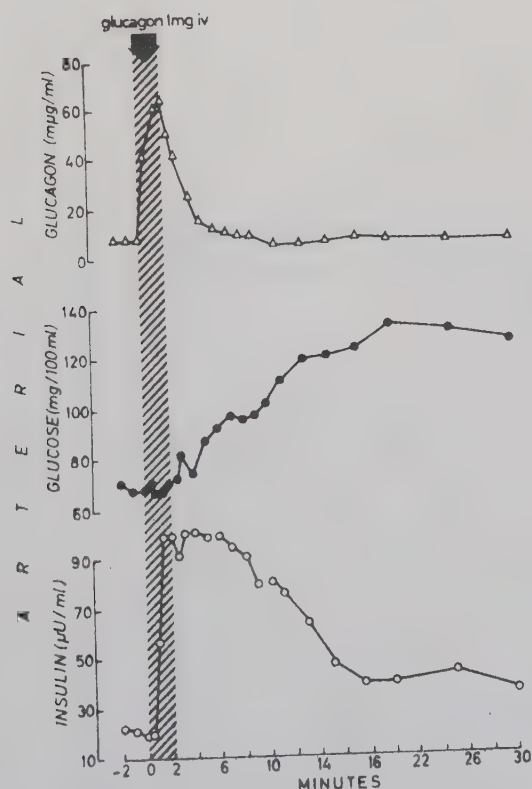


FIG. 3. — Glucagon, insuline et glucose artériels pendant et après l'injection intraveineuse de 1 mg de glucagon en 2 minutes, à rythme constant chez un sujet normal. (SAMOLS et coll.).

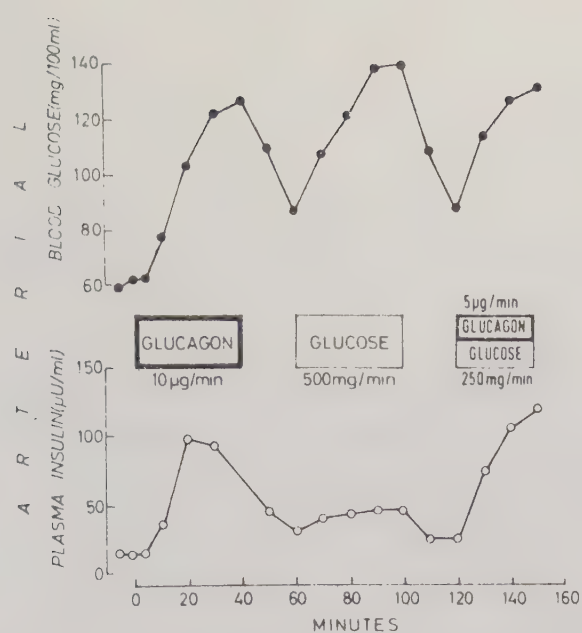


Fig. 4 - Comparaison des effets insulinogènes de perfusions I.V. successives de glucagon, glucose, et mélange glucagon + glucose (SAMOLS)

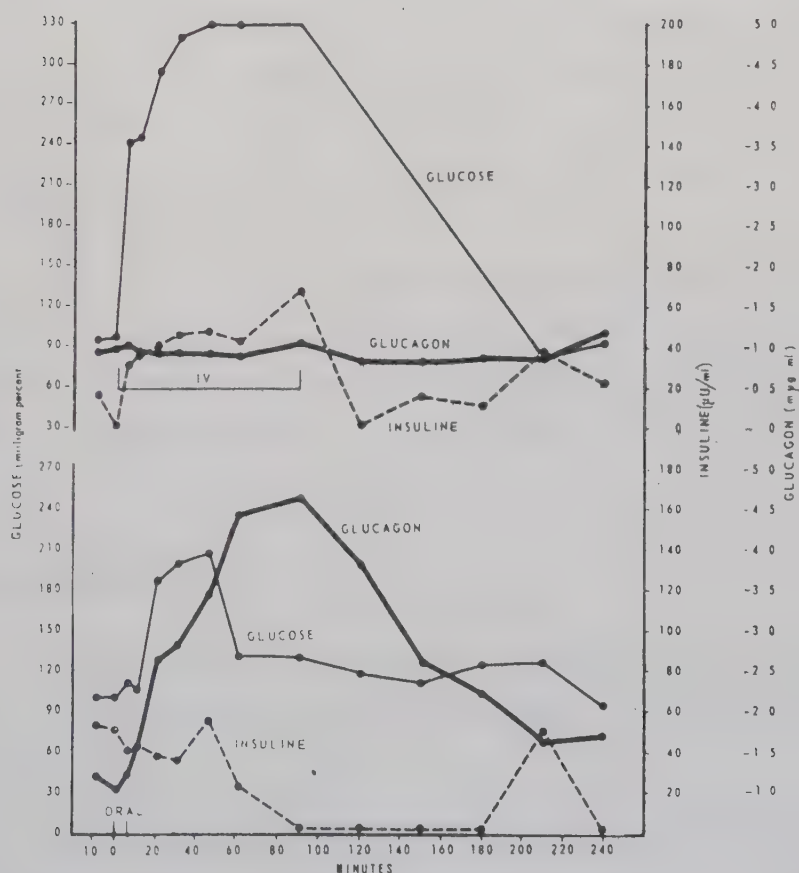


FIG. 5. — Comparaison de l'effet de l'administration intraveineuse (en haut) et intra-duodénale (en bas) de glucose sur le taux plasmatique de glucagon chez un chien anesthésié.

(UNGER et Coll.)

(LUYCKS, 1972 - 158) et où la sécrétion d'insuline n'était pas stimulée.

- Cet effet insulinosécréteur du glucagon joint à l'élévation surprenante de la glucagonémie après ingestion orale de glucose (142, 251, 289) conduit à envisager pour cette hormone un rôle anabolique dans le système de mise en réserve des substrats alimentaires, en particulier glucidiques.

L'administration I.V. de glucose n'entraîne pas d'élévation de la glucagonémie qui, au contraire, diminue légèrement pendant l'hyperglycémie.

Une charge orale importante en sucres élève nettement la glucagonémie. (fig. 5)

Cette différence marquée dans la réponse aux hyperglycémies induites par voie I.V. et par voie entérale indique que l'élévation du glucagon après la charge entérale ne peut être attribuée à l'élévation de la glycémie.

Il semble que la source de cette élévation soit l'intestin. (UNGER et EISENTRAUT - 289).

Ces auteurs ont montré que l'entéroglucagon avait un pouvoir insulinosécréteur plus élevé que le glucagon pancréatique (293). Il serait la source principale de l'hyperglucagonémie observée après absorption orale de glucose.

- II - FACTEURS HORMONAUX

Cette dernière notion nous conduit à étudier les facteurs hormonaux qui interviennent dans la mise en jeu de la sécrétion du glucagon.

On sait que trois autres hormones, présentes dans le tractus gastro-intestinal, la gastrine, la sécrétine, la pancréozy-mine possèdent chacune une activité insulinogénique (127, 178).

Ni la gastrine, ni la sécrétine n'ont d'effet sur la glycémie ou la glucagonémie ; l'administration de pancréozy-mine,

cependant, entraîne une élévation de la glucagonémie suivie bientôt d'une élévation de la glycémie.

Ces derniers faits permettent à UNGER et EISENTRAUT d'imaginer l'existence d'un axe entéro-insulaire (fig. 6) :

Toute une chaîne d'hormones potentialisant l'insuline à différents niveaux de l'intestin procurerait aux cellules insulaires des informations avancées sur la charge en substrats alimentaires avant même qu'elle soit absorbée.

Si la concentration en substrats dans le sang était le seul déterminant de l'insulinosécrétion, toute ingestion importante de substrats serait suivie d'une hyperaminoacidémie et d'une hyperglycémie. Il en résulterait un gaspillage par perte urinaire de substrats.

L'information précoce des cellules insulaires avant l'absorption intestinale préviendrait ainsi, par augmentation de la réponse insulinique, les flèches d'hyperglycémie et d'hyperaminoacidémie. Ceci pourrait assurer un stockage plus efficace des aliments ingérés, en évitant le gaspillage urinaire.

La pancréozymine, notamment, serait le médiateur de la libération d'insuline et de glucagon qui suit le passage intra-duodénal d'hydrolysats de protéïnes.

- III - AUTRES CORRELATIONS HORMONALES

Plus accessoirement d'autres correlations hormonales ont été décrites :

Hypophyse : BORNSTEIN, REID et YOUNG ainsi que DORNER ont soutenu l'hypothèse d'un effet trophique des extraits hypophysaires sur les cellules alpha des îlots de Langerhans (70).

Mais ASSAN et Coll. notent la présence de glucagon circulant et l'élévation de la glucagonémie après perfusion d'arginine chez des sujets hypopituitaires avec notamment déficit vérifié en S.T.H. (8).

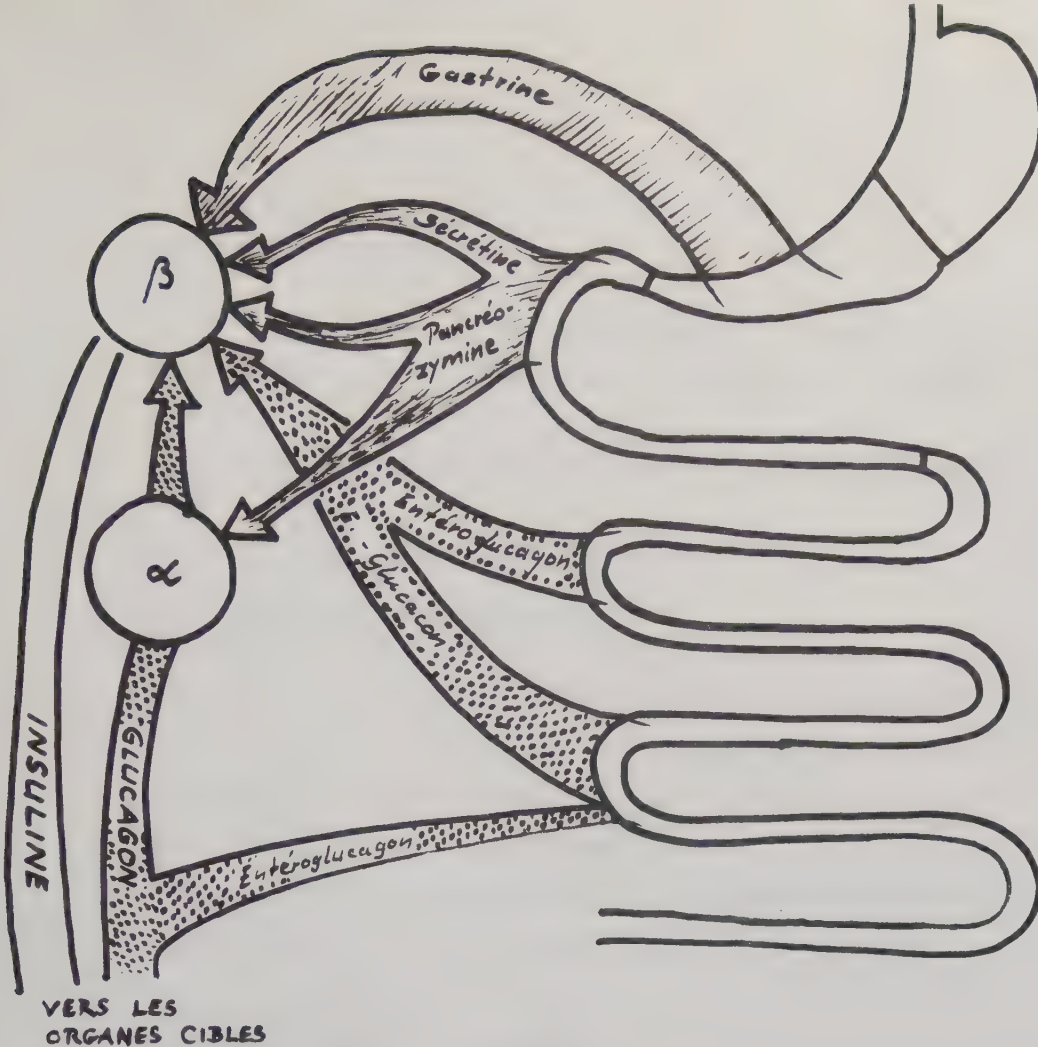


Fig. 6 - Schéma de l'axe entéro-insulaire
(selon UNGER et EISENTRAUT - 289)

Surrénale : L'augmentation des cellules alpha dans le diabète cortisonique et chez les sujets morts de maladie de Cushing pourrait évoquer une stimulation de ces cellules par la corticosurrénale.

Il y aurait libération d'adrénaline sous glucagon (257), mais cette libération n'interviendrait pas dans l'action hyperglycémiant propre du glucagon. Cette propriété a été exploitée pour le diagnostic des phéochromocytomes (141, 149).

Les catécholamines pourraient stimuler la sécrétion de glucagon (ASSAN - 12).

- METHODES DE DOSAGE -

Toutes ces découvertes intéressantes ont pu être réalisées grâce aux progrès des méthodes de dosage du glucagon.

Elles font appel à trois groupes différents de technique :

1) Les Méthodes Physiques

Elles ne sont applicables qu'à des préparations hautement purifiées et ne peuvent être utilisées pour le dosage du glucagon dans le sérum.

Que ce soit la détermination du spectre d'absorption dans l'U.V. ou la séparation par électrophorèse du glucagon des autres polypeptides dont l'insuline.

2) Les Méthodes Biologiques

Elles sont nombreuses et il faut distinguer :

a) Celles pratiquées in vivo, fondées sur l'évaluation du pouvoir hyperglycémiant de l'échantillon à tester.

Le test le plus utilisé est celui de STAUB et BEHRENS, qui opèrent sur un chat à jeun anesthésié (41).

Test très sensible mais manquant de spécificité, toute contamination de l'échantillon à tester par une substance modifiant la glycémie étant cause d'erreur.

b) De celles pratiquées in vitro, fondées sur la détermination directe ou indirecte du pouvoir glycogénolytique.

Les plus anciennes d'entre elles consistent à évaluer la quantité de glucose libérée dans le milieu d'incubation à partir du glycogène de tranches de foie de lapin (SUTHERLAND et CORI, 1948 ; de DUVE et All., 1957 - 276).

Une méthode plus précise, fondée sur la réactivation de la phosphorylase d'homogénats de foie en présence d'ATP et Mg, a été proposée par BERTHET (22).

c) Ces méthodes donnent des valeurs en "activité glucagon-like".

Elles sont dans le plasma humain périphérique de l'ordre de :

38 à 88 m μ g/ml (MAKMAN et All.)

10 à 70 m μ g/ml (MAGGI)

3) Les Méthodes Immunologiques

Ces méthodes sont à la base des données fondamentales concernant la nature et la physiologie du glucagon (286, 5).

Parmi celles-ci la plus intéressante est celle de UNGER. Elle dérive de la technique de dosage radio-immunologique utilisée pour l'insuline par YALOW et BERTSON (21).

Le principe est le suivant (fig. 7) :

- l'échantillon à tester est mis en incubation avec un sérum de lapin antiglucagon dont on connaît la teneur en anticorps.
- On ajoute une quantité déterminée de glucagon marquée à l'iode 131.
- le complexe glucagon-anticorps est séparé par électrophorèse du glucagon libre en excès (seul le glucagon combiné aux anticorps correspondants migre à l'électrophorèse).
- Il ne reste plus qu'à déterminer la quantité de glucagon marqué qui a migré ; cette quantité, selon le calcul des probabilités est inversement proportionnelle à la quantité de glucagon non radioactif présent dans l'échantillon à tester.

Cette méthode est donc à priori assez simple, mais il était apparu plusieurs difficultés techniques :

Tout d'abord l'obtention d'un antisérum antiglucagon de haute énergie, ce problème a été résolu à Paris, à la cli-

nique du diabète par ASSAN et Coll. (7).

En second lieu la présence dans le plasma humain d'un inhibiteur de la réaction entre le glucagon radio-iodé et l'anticorps, ce problème a été résolu par l'emploi d'un inhibiteur de protéinase (le trasylol).

Les valeurs obtenues par cette méthode diffèrent de celles obtenues par les méthodes biologiques.

La glucagonémie physiologique se situe dans le plasma veineux périphérique humain aux alentours de 270 picogrammes par ml.

Glucagonémie = 270 micromicrog./ml (1 micromicrog.=1 picog. = 10^{-12}g.)



Glucagon°

point de
départ

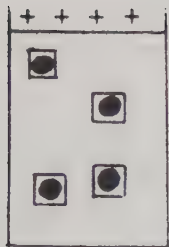


+ + + +



→ sens du
courant

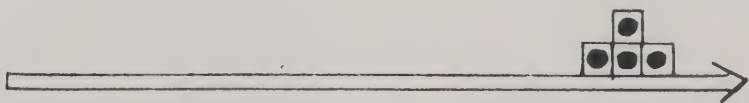
Le glucagon seul ne migre pas à l'électrophorèse;
la radioactivité est donc entièrement trouvée au point
de départ.



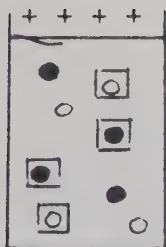
Glucagon°
+ Anticorps



+ + + +



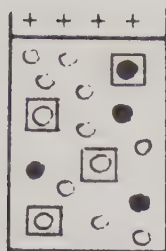
Le complexe glucagon-anticorps migre à l'électrophorèse;
la quantité de glucagon et d'anticorps étant identique,
toute la radioactivité est trouvée au point de migration.



Anticorps à taux fixe
+ Glucagon°
+ Glucagon non marqué) en parties
égales



Le taux de glucagon étant 2 fois supé-
rieur à celui des anticorps, selon le
calcul des probabilités ces derniers se ré-
partiront par moitié sur du glucagon marqué et par moitié
sur du glucagon non marqué.
La radioactivité mesurée au point de migration sera donc
identique à celle mesurée au point de départ.



Anticorps à taux fixe
 + Glucagon^o à taux connu
 + Glucagon non marqué à
 déterminer



Le taux des anticorps étant le quart de celui du glucagon , seul un quart de ce dernier sera fixé. Comme il existe trois fois plus de glucagon non marqué que de glucagon marqué , selon le calcul des probabilités seul un des glucagon marqué sera fixé et donc migrera à l'électrophorèse.

La radioactivité mesurée au point de migration est ainsi inversement proportionnelle à la quantité de glucagon non marqué à mesurer.

Fig. 7.-- Schéma du dosage du glucagon dans le sang , selon la méthode de UNGER.

+++ : radioactivité
 o o o : glucagon non marqué
 • • : glucagon marqué (glucagon^o)
 □ □ : anticorps

EN RESUME

Le glucagon est produit par les cellules alpha des îlots de Langerhans.

L'entéroglucagon dont le pouvoir insulino-génique serait plus élevé est produit par des groupes de cellules argentaffines de la paroi intestinale.

- o -

La sécrétion de glucagon est essentiellement provoquée par le besoin énergétique (baisse de la glycémie, de la lipacidémie ; états de glucopénie cellulaire).

L'entéroglucagon est particulièrement sécrété sous l'influence d'une charge orale glucosée ; laquelle détermine ainsi une sécrétion double de glucagon et d'insuline.

Notion de complexe entéro-insulaire.

- o -

La glucagonémie est actuellement déterminée par méthode radioimmunologique dérivée de celle de YALOW et BERSON.

CHAPITRE II : EFFETS METABOLIQUES

- oOo -

Le foie et le tissu adipeux représentent les lieux de stockage des substrats énergétiques majeurs que sont le glucose et les triglycérides.

Le glucagon a précisément pour fonction physiologique fondamentale de libérer à partir du foie et du tissu adipeux, glucose d'une part et acides gras d'autre part.

Cette fonction de libération aigüe de matériaux énergétiques s'opère à la faveur d'une glycogénolyse et d'une lipolyse.

I - ACTION DU GLUCAGON SUR LE METABOLISME DES SUCRES.

A - Au niveau du foie

1) Stimulation de la glycogénolyse

. L'administration de glucagon produit aussi bien chez l'homme que chez l'animal d'expérience une intense et rapide hyperglycémie par glycogénolyse hépatique (60, 125, 172, 297).

La courbe d'hyperglycémie induite par le glucagon

est intéressante à considérer. On peut décomposer cette courbe (fig. 1) en :

- une phase ascendante, avec élévation rapide de la glycémie qui est de 20 à 40 % supérieure au chiffre initial au bout de 10 mn.
- le sommet est atteint vers la vingtième minute ; il est parfois suivi d'un court plateau jusqu'à la trentième minute.
- puis la phase descendante ramène la glycémie au chiffre initial vers la soixantième minute ; elle est quelquefois suivie d'une courte phase d'hypoglycémie, due à la sécrétion d'insuline endogène.

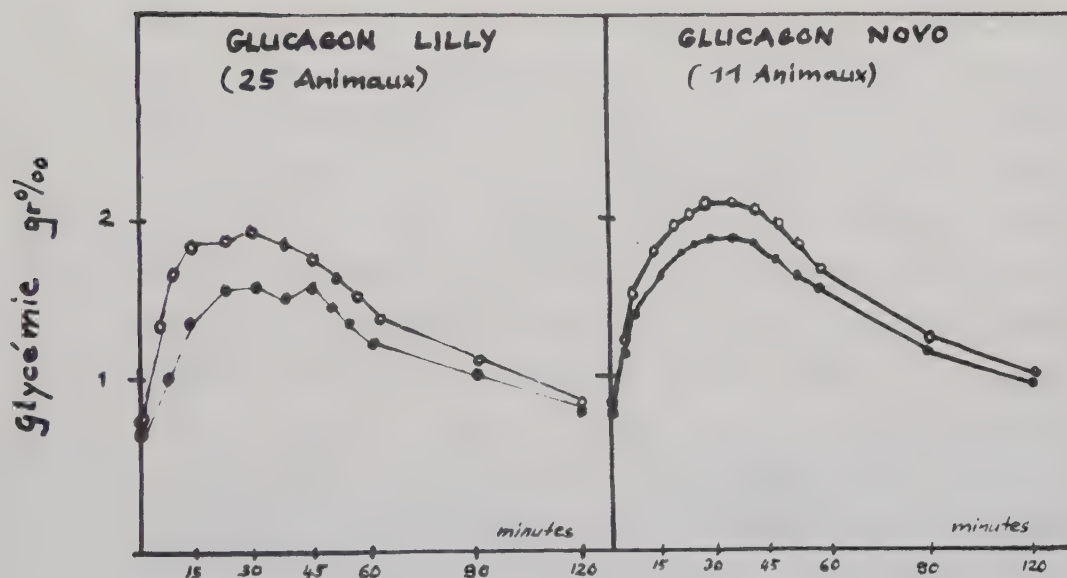


Fig. 1 - Evolution des glycémies artérielles et veineuse (vaisseaux fémoraux) chez deux séries de chiens normaux ayant subi une injection I.V. de 100 microg./kg. Comparaison de deux préparations de glucagon. (d'après LEFEBVRE et Coll.).

- . Le mécanisme en a été déterminé (SUTHERLAND et RALL - 278) :

Le foie est le premier organe rencontré par le glucagon après sa sécrétion dans les veines tributaires de la veine porte :

- la première étape est la fixation du glucagon au niveau d'un récepteur situé à la face externe de la membrane plasmatique de l'hépatocyte (fig. 3).
- par un mécanisme encore mal connu, le glucagon, ainsi fixé, activerait l'adényl-cyclase (POHL et Coll., 1969 - 226) et (MARINETTI et Coll. - 191) qui favoriserait la synthèse au sein de la cellule hépatique d'AMP cyclique à partir de l'ATP (fig. 3). La concentration d'AMP cyclique est déterminée d'une part par l'activité de l'enzyme qui assure sa synthèse (adényl-cyclase) et d'autre part par celle de l'enzyme qui l'inactive (une phosphodiesterase) (fig. 3).

Il est à noter que l'activité de cette phosphodiesterase peut être inhibée par certains agents tels les méthyl-xanthines, qui potentialiseront donc les effets du glucagon ; ou activée par d'autres substances tel l'imidazole, qui réduira donc les effets du glucagon.

Cette augmentation du taux d'AMP cyclique après glucagon a été démontrée dans le foie du rat par ROBISON, EXTON, PARK et SUTHERLAND, 1967 (240).

- Cet AMP cyclique va favoriser la glycolyse par une série de réactions en chaîne (fig. 2a) :
d'abord activation sous l'effet d'une protéin-kinase de la phosphorylase-kinase qui, en présence de Mg^{++} et d'ATP, va favoriser la transformation de la phosphorylase b inactive en phosphorylase a active (277). Cette dernière libère à partir du glycogène des unités glycosyl qui conduiront à des molécules de glucose.

(glucose I-P ——— glucose 6-P ——— glucose)

Ainsi le glucagon agit sur la première phase de la transformation du glycogène en glucose.

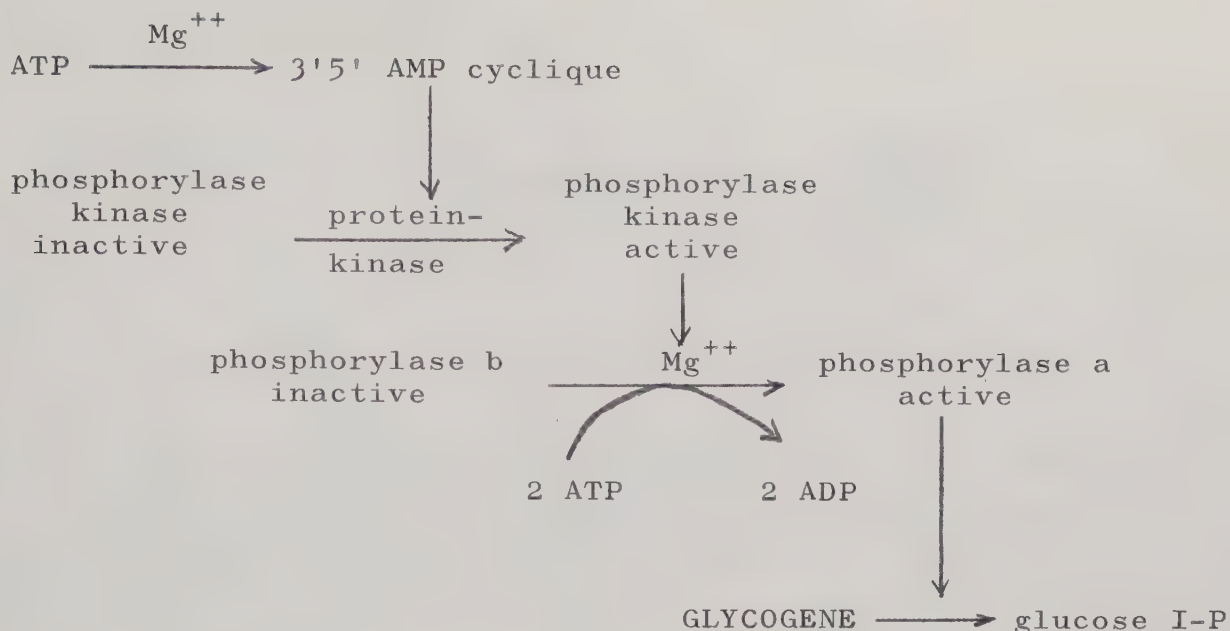


Fig. 2a - Schéma des réactions en chaîne de la glycogénolyse.

L'AMP cyclique active la phosphorylase-kinase, laquelle activera à son tour la phosphorylase. Cette dernière convertit le glycogène en G-IP : 1ère et fondamentale étape de la glycogénolyse.

2) Inhibition de la synthèse du glycogène

HERS et Coll. ont mis l'accent sur une autre modification métabolique importante induite par le glucagon au niveau de l'hépatocyte. Il s'agit d'une inhibition de la synthèse du glycogène qui s'observe avec des concentrations de glucagon dix fois inférieure à celles qui activent la phosphorylase (123).

Le mécanisme fait intervenir là encore l'AMP cyclique qui active une kinase spécifique ; celle-ci augmente la concentration de la glycogène-synthétase phosphorylée (inactive) d'où inhibition de la synthèse du glycogène (fig. 2b).

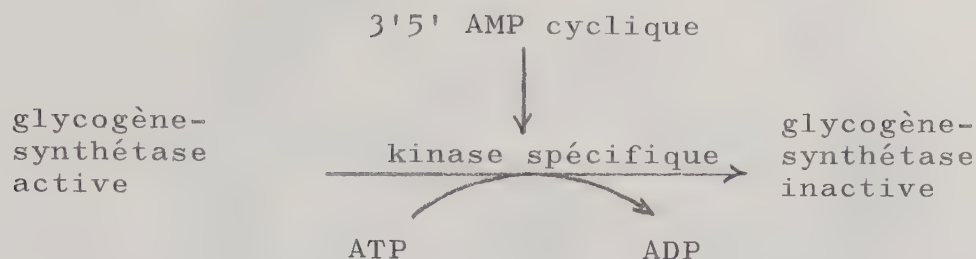


Fig. 2b - Inhibition de la synthèse du glycogène

Cette inhibition s'observant avec des doses plus faibles que celles qui stimulent la glycogénolyse, elle précède logiquement cette dernière.

3) Accroissement de la néoglycogénèse

La stimulation de la production de glucose par le foie sous glucagon peut résulter d'un troisième mécanisme : augmentation de la synthèse du glucose à partir de divers précurseurs non glucidiques tels le lactate, le glycérol, certains acides aminés.

Pour certains auteurs cette stimulation de la gluconéogénèse sous glucagon serait secondaire à une activation par le glucagon de la lipolyse intra-hépatique avec hydrolyse des tri-glycérides hépatiques (fig. 2c).

Cette conception est séduisante car elle permet une théorie uniciste d'une action membranaire du glucagon sur l'adénylcyclase. Cependant elle est combattue par EXTON et PARK (85, 86) qui pensent que d'autres mécanismes sont en jeu.

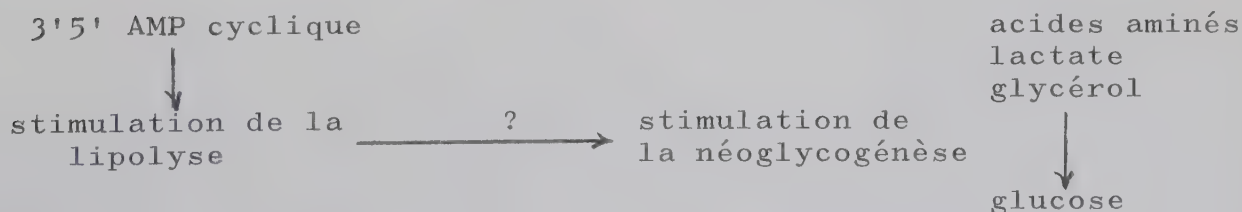


Fig. 2c - Stimulation de la néoglycogénèse

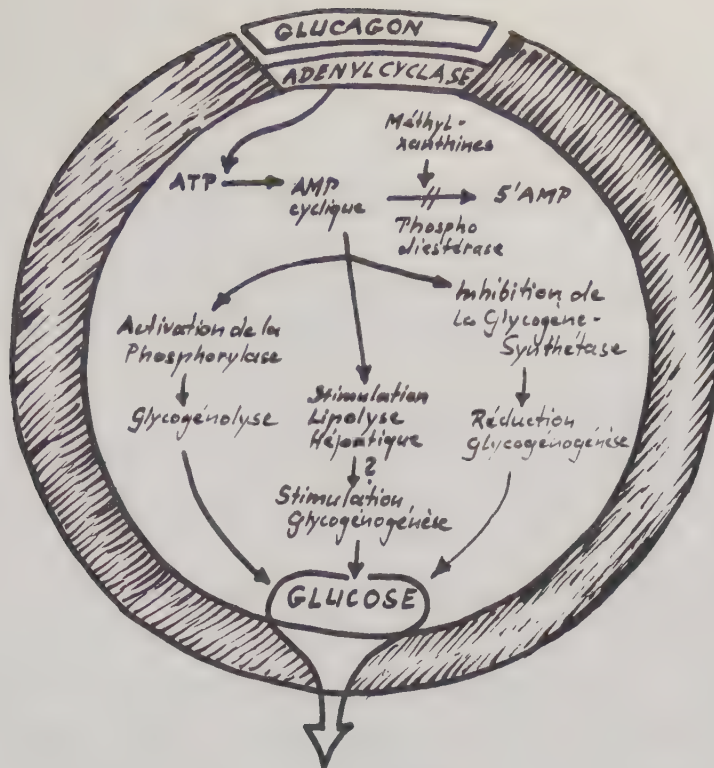


Fig. 3 - Schéma récapitulatif des actions du glucagon au niveau de l'hépatocyte (d'après LEFEBVRE et LUYCKS)

- 4) Ainsi, quelque soit le mécanisme en cause, le glucagon stimule la production de glucose à partir du foie.

A l'opposé, l'insuline exerce par des mécanismes diamétralement opposés un effet antagoniste sur cette fonction. (MALLETTE et Coll., 1969 - 187) ; (MACKRELL et SOKAL, 1969 - 179).

UNGER et Coll. (1971 - 292) ont insisté sur la signification fondamentale du rapport des concentrations molaires insuline/glucagon (I/G).

Lorsque le besoin en glucose est grand (par exemple dans un jeûne prolongé) le rapport I/G avoisine 0,4, ce qui favorise la mobilisation du glucose hépatique. Au contraire (en cas de perfusion I.V. de glucose par exemple) le rapport I/G est de l'ordre de 16, ce qui inhibe la mobilisation du glucose et, au contraire, favorise son stockage hépatique.

B - Au niveau des tissus périphériques

Dans le cadre du métabolisme périphérique du glucose, le rôle du glucagon est mineur, controversé.

Il n'aurait, à la différence de l'adrénaline, aucune action glycogénolytique sur le muscle strié ; par contre il serait actif sur le myocarde.

ELRICK, en 1955, avait constaté un accroissement de la différence artério-veineuse de la glycémie au niveau d'un territoire périphérique après administration de glucagon et il avait émis l'hypothèse que le glucagon pourrait, comme l'insuline c'est-à-dire par une action directe, favoriser l'utilisation tissulaire du glucose (75).

LEFEBVRE et Coll., 1966, ont observé les mêmes faits mais avec de fortes doses de glucagon, alors que ce phénomène disparaissait aux doses physiologiques du glucagon (146).

De nombreux auteurs pensent expliquer les faits observés par ELRICK et LEFEBVRE en invoquant des mécanismes d'action indirects du glucagon (phénomènes vaso-moteurs, insulino-gènes, lipolytiques).

Enfin, comme nous le verrons au chapitre suivant, le glucagon peut augmenter la captation du glucose par le tissu adipeux, in vitro.

- II - ACTION DU GLUCAGON SUR LE METABOLISME DES LIPIDES

A - Stimulation de la lipolyse

Le glucagon est une hormone lipolytique puissante.

a) Expérience in vitro

Ceci a été aisément démontré, in vitro, sur des fragments de tissu adipeux de rat : le glucagon augmente la libération d'acides gras libres et cet effet a été observé avec des doses de glucagon comparables aux concentrations physiologiques de l'hormone dans le plasma du chien ou de l'homme (LEFEBVRE - 155).

Aux mêmes doses il augmente également la libération du glycérol, et il apparaît proportionnellement plus de glycérol que d'acides gras dans le milieu d'incubation.

Sous l'effet de plus fortes doses de glucagon, on observe en outre une stimulation de la captation (151) et de l'oxydation (95, 151, 311) du glucose.

Ce dernier phénomène semble secondaire car l'action lipolytique du glucagon est conservée en l'absence de glucose dans le milieu d'incubation.

L'école de BETHESDA (STEINBERG et VAUGHAN) a particulièrement étudié ces phénomènes (271) :

Au sein du tissu adipeux une partie des acides gras, libérés par la lipolyse, est réestérifiée ; ceci explique que la libération de glycérol dans le milieu d'incubation soit plus importante que celle des acides gras. On sait, en effet, que le glycérol des triglycérides ne peut pas être réemployé.

La réestérification des acides gras se fait à partir de l'alpha glycérophosphate dont le seul précurseur est le glucose (190).

Il faut donc un apport de glucose pour que soit produit du "glycérol utilisable" à la synthèse de nouveaux tri-

glycérides.

Toutefois, une partie du glucose peut provenir de la dégradation du glycogène du tissu adipeux, car il a été montré que le glucagon pouvait activer la phosphorylase du tissu adipeux (VAUGHAN - 298 ; HAGEN - 114).

b) In vivo

Chez le chien ou l'homme, avec une dose importante de glucagon, on observe en premier lieu une chute modérée des acides gras libres contemporaine de la flèche hyperglycémique, suivie d'une élévation secondaire qui se montre plus importante que le rebond produit par une charge glucosée I.V. (fig. 4 - 151).

Chez le chien à jeûn depuis 20 heures la perfusion intra-portale de 0,002 microg.mn/kg de glucagon (entretenant une glucagonémie "physiologique") pendant 1 heure ne modifie pas la glycémie. Par contre le taux des acides gras libres s'accroît de façon manifeste dans le sang circulant.

Le phénomène observé paraît donc tributaire du glucagon et non de l'hyperglycémie provoquée par une dose plus forte de glucagon.

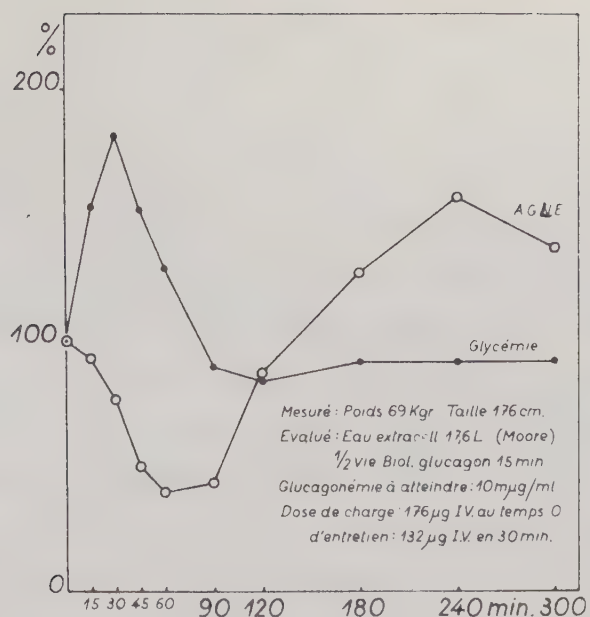


Fig. 4 - Evolution, en pourcentage des valeurs de départ, de la glycémie et du taux plasmatique des acides gras libres à la suite de l'injection, puis de la perfusion chez l'homme d'une dose de glucagon destinée à réaliser et à maintenir pendant 30 mn une glucagonémie de 10 millimicrog./ml (d'après LEFEBVRE et LUYCKS).

Ce résultat, observé avec des doses physiologiques de glucagon, a fourni à LEFEBVRE un argument important en faveur du caractère physiologique de la mobilisation des graisses de réserve engendrée par cette hormone.

Ces constatations ont été retrouvées chez l'homme à jeûn depuis trois jours, SAMOLS et Coll. (255).

b) Mode d'action

L'hypothèse d'un phénomène secondaire à la libération de catécholamines endogènes est infirmée par le fait que l'élévation des acides gras persiste après traitement au préalable par isopropylméthoxamine (substance adrénolytique qui réduit très nettement l'augmentation des acides gras libres provoquée par l'adrénaline et la noradrénaline), BURNS et Coll. (44).

Le mode d'action du glucagon au niveau de l'adipocyte a été très bien étudié par RODBELL (242), (fig. 5).

Le glucagon se fixe au niveau d'un récepteur situé sur la membrane cellulaire (chaque hormone lipolytique aurait un récepteur propre).

Une information serait alors transmise à l'adényl-cyclase située à la face interne de cette membrane, par une substance non encore identifiée, le "transporteur". Cette adényl-cyclase (comme au niveau de l'hépatocyte) augmenterait la synthèse d'AMP cyclique qui contrôlerait l'activation d'une lipase, permettant l'hydrolyse des triglycérides en diglycérides.

La poursuite de l'hydrolyse des diglycérides en monoglycérides et des monoglycérides en glycérol et acides gras est contrôlée par un autre système lipasique non hormono-sensible, qui n'est donc pas une étape limitante du processus.

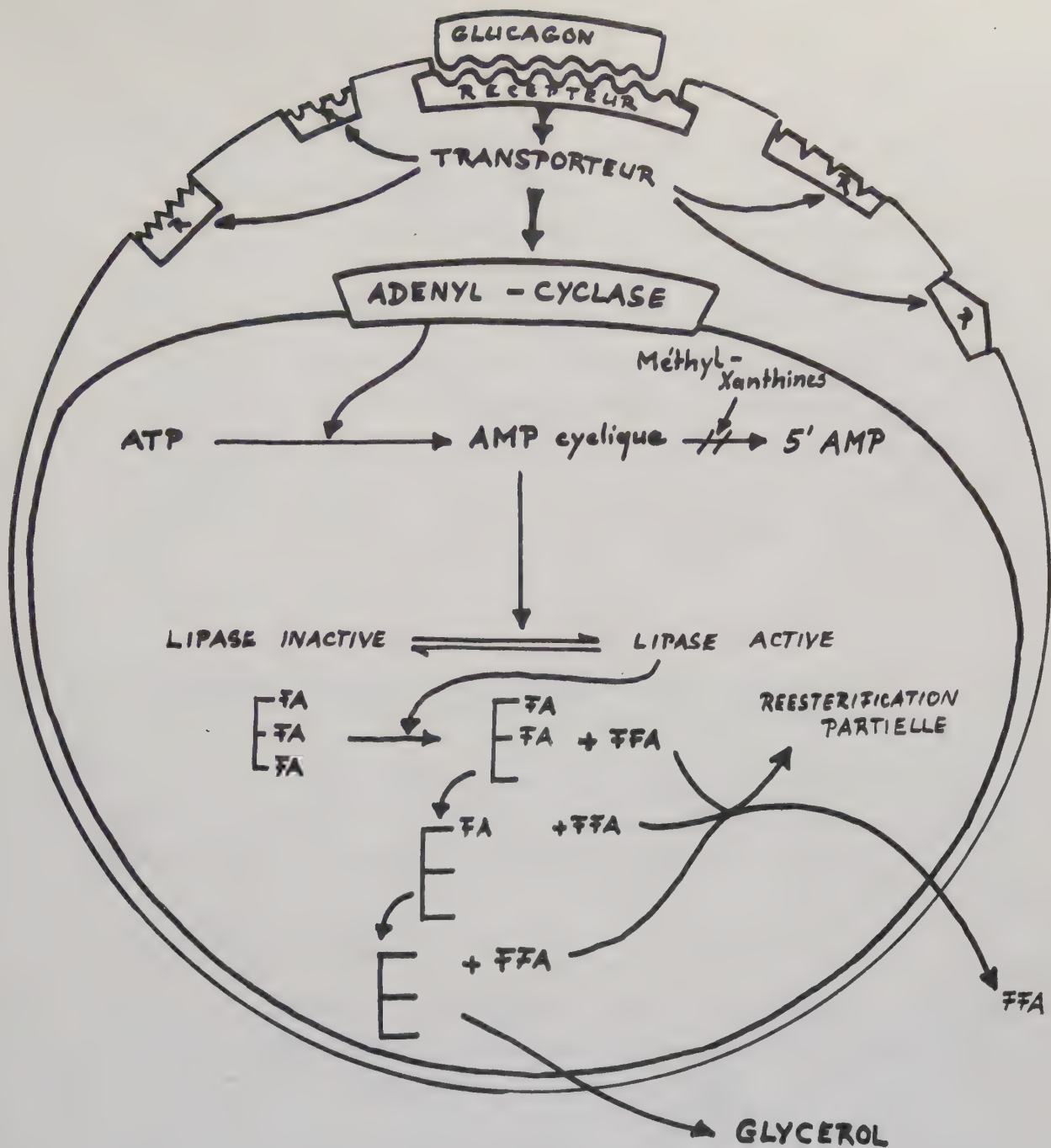


Fig. 5 - Schéma du mode d'action du glucagon sur l'adipocyte, selon la théorie de RODBELL.

c) Ici encore l'insuline s'oppose de façon efficace à l'action du glucagon (156).

C'est ainsi que le glucagon n'exerce un effet significatif sur la lipolyse du tissu adipeux du rat que pour des valeurs de l'index I/G inférieur à 0,2.

Il faut souligner enfin que l'énervation adrénergique réduit la mobilisation des acides gras induite par le glucagon. Ce qui suggère que le tonus adrénergique pourrait exercer un certain contrôle sur la mobilisation des lipides induite par le glucagon (159).

- III - GLUCAGON : HORMONE DU BESOIN AIGU EN ENERGIE

Ainsi par sa double action de glycogénolyse au niveau hépatique et de lipolyse au niveau du tissu adipeux, le glucagon apparaît comme l'hormone du besoin aigu en énergie.

A - Glucagon et jeûne

En cas de jeûne, le glucagon libère d'une part le glucose mis en réserve dans le foie, d'autre part les acides gras au profit des cellules musculaires.

Il favoriserait ainsi l'épargne glucosée au profit des cellules à alimentation glucosée quasi exclusive comme celles du tissu cérébral (fig. 6).

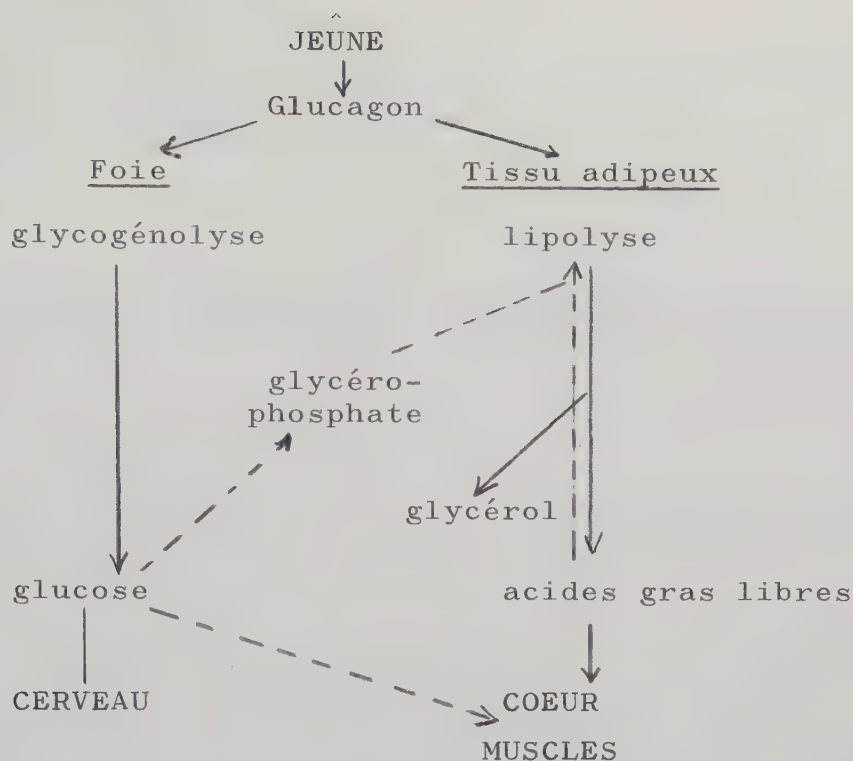


Fig. 6 - Schéma des effets du glucagon en période de jeûne.

B - Glucagon et effort musculaire

La sécrétion de glucagon est nettement majorée par l'effort musculaire. Ceci afin d'apporter aux masses musculaires en mouvement un matériel énergétique : glucose d'une part, acides gras libres d'autre part.

En cas d'effort musculaire intensif le débit glucosé du foie est considérablement augmenté. Pourtant, dans cette situation le débit sanguin hépatique diminue beaucoup. Cependant, la différence entre la glycémie dans l'artère hépatique et dans la veine sus-hépatique devient beaucoup plus grande.

Ce phénomène témoigne d'une glycogénolyse intense ; celle-ci est fonction :

- de l'activité adrénérergique,

- de l'hypoxie relative,
- de l'hypersécrétion de glucagon (elle-même peut-être sous la dépendance d'une hyperalaninémie).*

- IV - AUTRES ACTIONS METABOLIQUES DU GLUCAGON

A - Métabolisme des protéïnes

Depuis 1953 (TYBERGHEIM) on sait que le glucagon augmente l'excrétion uréique chez le lapin (285).

Le fait a été confirmé chez le rat (199) et chez l'homme.

In vitro, il réduit l'incorporation des acides aminés dans les protéïnes hépatiques (PRYOR et BERTHET, 1960 - 230).

Il augmente la captation par le foie des acides aminés circulants.

Il favorise ainsi le matériel nécessaire à la néoglycogénèse. Cette action est indépendante des surrénales.

B - Métabolisme de base

Les nombreux effets cataboliques du glucagon conduisent à un accroissement du métabolisme de base, parallèlement à la réduction de la synthèse des protides et des graisses.

La thyroïdectomie réduit l'effet du glucagon sur le métabolisme basal ; l'administration de thyroxine le restaure.

C - Métabolisme hydro-électrolytique

Le glucagon accroît l'élimination urinaire du Na^+ , K^+ , Cl^- et phosphates (ELRICK et Coll. - 76, 78).

Cette action n'est pas en rapport avec l'effet hyperglycémiant de l'hormone puisqu'une même hyperglycémie induite

* HERAUD G. et ROUX E. : Journées annuelles de nutrition et diététique ; Octobre 1973.

par une perfusion de glucose ne la reproduit pas (ELRICK). La concentration plasmatique en phosphates inorganiques décroît de façon significative aussi bien chez le sujet sain (ELRICK - 76) que chez le diabétique (DE VENANZI - 64).

Le mécanisme d'action serait en rapport avec l'augmentation du débit systémique et du flux plasmatique rénal induits par le glucagon.

L'étude des variations de la kaliémie sous glucagon montre une hyperkaliémie transitoire par libération du K^+ hépatique, à laquelle fait suite une hypokaliémie discrète et inconstante liée à l'hyperkaliurie.

Le glucagon enfin abaisse la calcémie.

Ceci a été montré chez le lapin et le chien par PALOYAN et Coll. (217) puis vérifié chez l'homme (217, 29, 88). Cet effet modeste est significatif de la trentième à la cent vingtième minute après le début d'une perfusion lente de glucagon (fig. 7).

Son interprétation n'est pas définie et plusieurs hypothèses ont été avancées :

- l'hypocalcémie pourrait être secondaire à l'hyperglycémie ; il existe en effet une corrélation inverse entre les variations de la glycémie et de la calcémie après injection de glucagon.
- elle pourrait être tributaire d'un accroissement de l'excrétion rénale du calcium, comme l'ont montré DEWONCK et Coll. (1963 - 65) chez le chien. Mais l'effet du glucagon persiste après néphrectomie (15) et la calciurie n'augmente pas chez l'homme après perfusion de glucagon (BIRGE et AVIOLI, 1969 - 29).
- les expériences effectuées chez le chien par AVIOLI plaident plutôt en faveur d'une stimulation de la libération de thyrocalcitonine induite par le glucagon (15). Mais ceci n'a pas été confirmé chez l'oiseau par TELIB et Coll. cités par FEDERSPIEL (88).

Quelque soit le mécanisme PALOYAN et Coll. ont suggéré une participation du glucagon endogène dans l'hypocalcémie de la pancréatite aïgue.

L'utilisation du glucagon a été récemment proposée (1971) dans les pancréatites aïgues (KNIGHT et Coll. - 130). Nous ne ferons que citer cette indication.

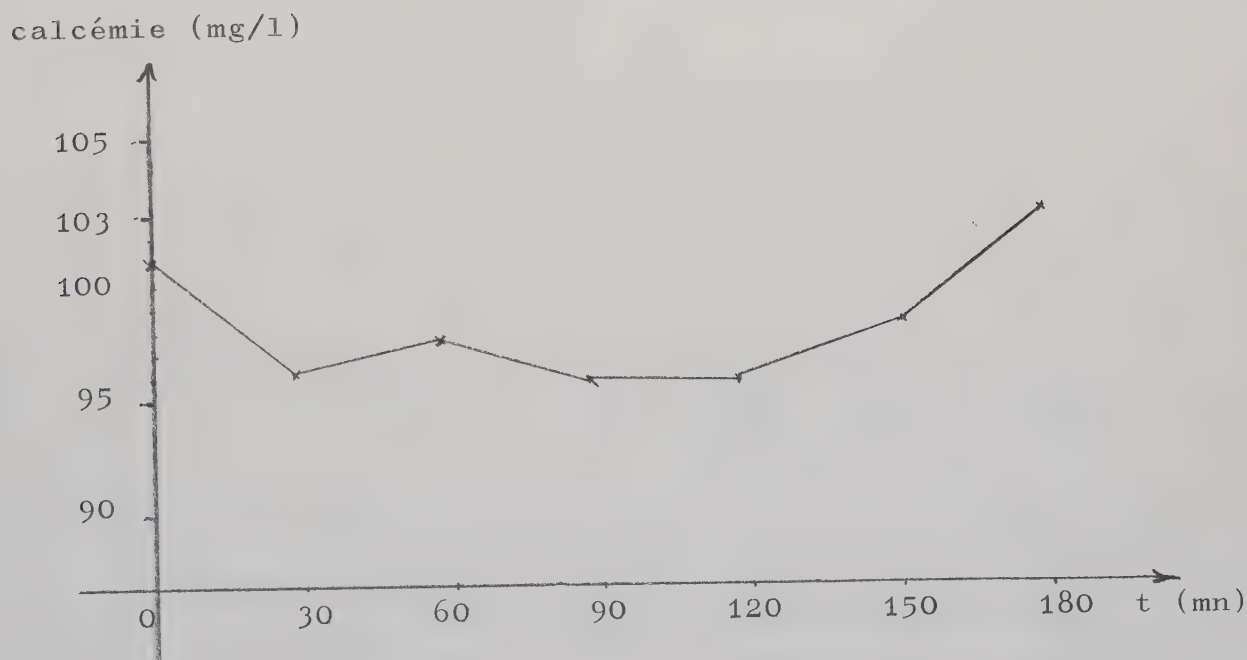


Fig. 7 - Evolution de la calcémie sous perfusion lente de glucagon. Courbe tracée d'après les résultats enregistrés par FEDERSPIL et Coll. (88).

EN RESUME

Le glucagon freine la glycogénoformation.

A dose forte, il est puissamment glycogénolytique.

Cet effet s'opère (comme celui de l'adrénaline) par l'intermédiaire de l'adényl-cyclase.

Le glucagon stimule la néoglycogénèse (à partir du lactate, du glycérol, des acides aminés glucoformateurs).

Physiologiquement le rapport des concentrations I/G (insuline/glucagon) revêt une importance fondamentale dans la régulation du stock glycogénique du foie.

Le glucagon, à la différence de l'adrénaline, n'agit pas sur le glycogène musculaire.

- o -

Le glucagon provoque une lipolyse.

Il agit sur la membrane de l'adipocyte, au niveau d'un récepteur qui lui est propre.

Il détermine la libération d'acides gras libres.

Cet effet sur la lipolyse est indépendant de l'effet sur la glycémie.

Le phénomène est réglé également par le rapport I/G.

- o -

Le glucagon favorise la néoglycogénèse à partir des acides aminés, élève l'uréoformation. Il est un facteur de catabolisme protéique.

Il influence également le métabolisme hydro-électrolytique.

- o -

Le survol physiologique et métabolique du glucagon permet de dire qu'il s'agit d'une hormone du besoin énergétique, plus particulièrement du besoin énergétique aigu.

Il permet de pressentir son rôle dans maints états pathologiques (stress,...).

CHAPITRE III : GLUCAGON ET HYPOGLYCEMIES

- oOo -

BASES PHARMACOLOGIQUES

Comme nous l'avons vu le glucagon est capable à partir du foie de délivrer une quantité importante de glucose dans le sang.

Il a alors semblé intéressant à de nombreux auteurs d'utiliser cette action en clinique humaine dans un but diagnostique ou thérapeutique.

Malheureusement, toutes les expériences faites à ce sujet, notamment dans un but d'exploration de la glycogénolyse, ont été réalisées dans des circonstances et à des posologies très diverses.

Il a fallu attendre la thèse de BLANC, présidée par le Professeur DEROT, pour que se dégage un protocole d'exploration fonctionnelle par le glucagon (32) :

- sujet à jeun depuis 13 heures (afin d'éliminer les variations individuelles du taux de glycogène hépatique),
- injection rapide par voie veineuse (2 mn),
- posologie de 2 microg.kg soit 75 microg./m² de surface corporelle,
- glycémie dosée dans les minutes précédant l'injection, puis 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120 minutes après l'injection.

A partir de ce protocole l'analyse de la courbe obtenue est la suivante :

Elle est constituée de trois parties :

- . une phase ascendante pendant laquelle la glycémie s'élève assez rapidement dès l'injection, son taux atteignant 20 à 40 % au-dessus de son taux initial à la 10ème minute. Cette portion de la courbe semble répondre à la fois à la libération hépatique du glucose et à sa consommation périphérique.

- . une flèche d'hyperglycémie, en règle atteinte vers la 20ème minute.

Sa hauteur peut être élevée par rapport à la glycémie de départ qui peut être très basse.

Avec des doses plus importantes elle peut se transformer en plateau jusqu'à la 30ème minute.

- . une phase descendante s'amorce vers la 20ème à 30ème minute la glycémie revenant à son taux initial vers la 60ème minute. Parfois y fait suite une phase hypoglycémique avec chute de la glycémie de 5 à 20 % par rapport au taux de départ. Cette phase dépend de l'insulinosécrétion endogène induite par le glucagon, comme l'ont montré les dosages d'insuline pratiqués pendant ces épreuves.

Utilisé par voie intramusculaire à la dose de 1 mg, la courbe obtenue est identique mais décalée vers la droite (fig. 1). En d'autres termes l'action est plus tardive, mais aussi puissante (flèche obtenue vers la 30 - 40ème minute).

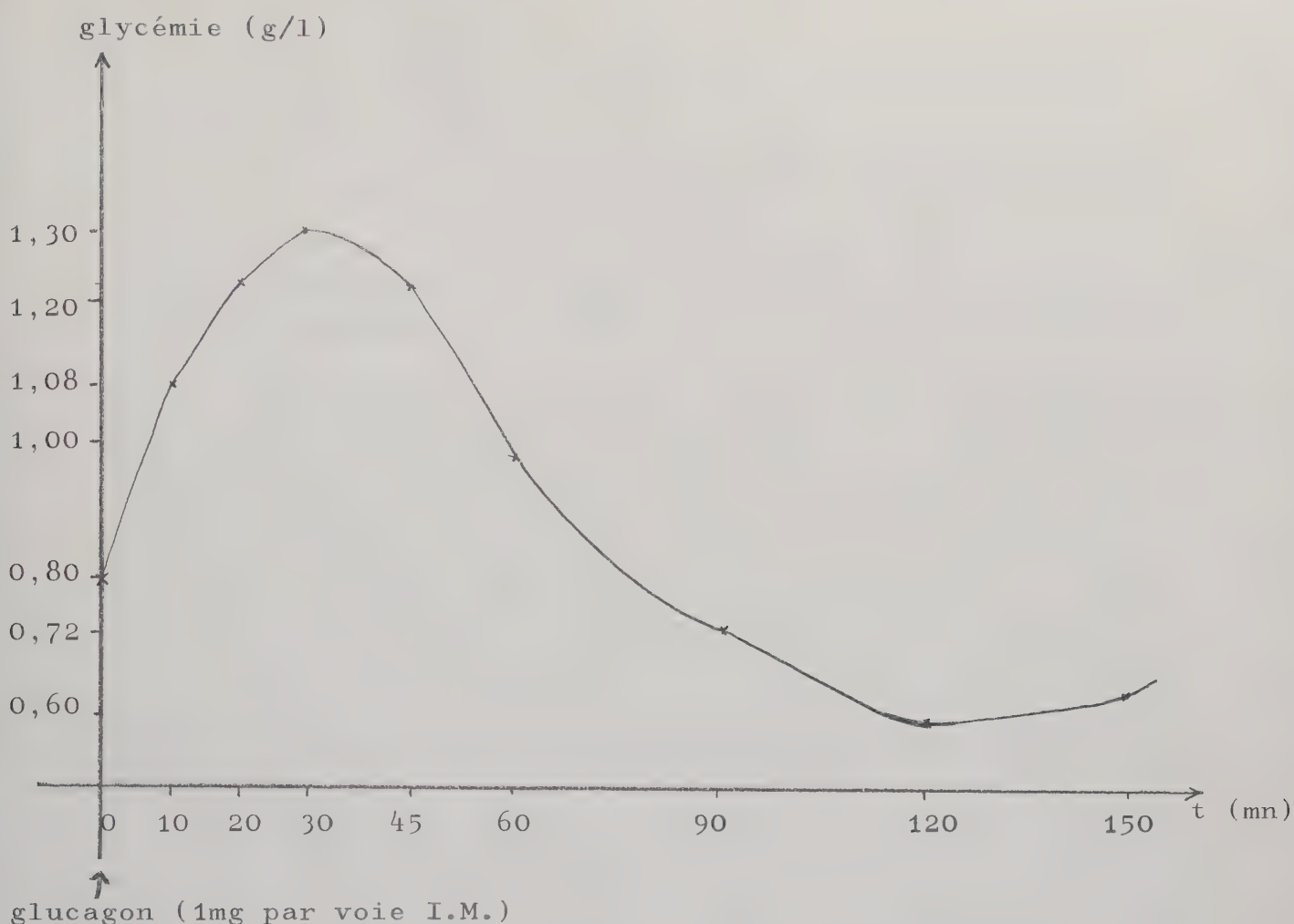


Fig. 1 - Courbe d'hyperglycémie provoquée par le glucagon chez un sujet sain à jeun depuis 13 heures.
Observation originale recueillie dans le Service du Dr HERAUD.

Comme l'ont montré CARSON et KOCH (49) la réponse hyperglycémiant n'est pas proportionnelle à la dose injectée. Il semble qu'il y ait une dose limite efficace et les résultats observés ne diffèrent plus suivant la voie utilisée lorsque cette dose est dépassée ; ce qui est le cas avec la dose de 1 mg habituellement utilisée en thérapeutique dans le traitement des hypoglycémies.

Il est indispensable pour conserver l'action du glucagon que deux conditions soient réalisées :

- les réserves glycogéniques du foie doivent être conservées,
- le foie doit être sain et les différents enzymes nécessaires doivent fonctionner normalement.

C'est ainsi qu'en cas de jeûne prolongé et au cours de l'acidose diabétique la flèche hyperglycémique est diminuée.

Par contre, le glucagon conserve son action après des injections itératives et rapprochées. Il semble que l'insulinosécrétion endogène induite par le glucagon restaure les réserves glycogéniques. Toutefois, il est recommandé d'administrer après glucagon une alimentation riche en glucides pour favoriser la recharge du foie en glycogène.

Il n'apparaît pas de résistance secondaire ; le glucagon du fait de son faible poids moléculaire ne semble pas antigénique.

LE GLUCAGON DANS LES COMAS HYPOGLYCEMIQUES DE LA CURE DE SAKEL

Ce sont SCHULMAN et GREBEN qui, les premiers, en 1956, ont utilisé le glucagon comme substance de réveil chez des malades ayant reçu des doses massives d'insuline (258). Publiant une statistique portant sur 63 malades et plus de 2 000 injections de glucagon, ils donnaient leur préférence à la voie I.V.. Ces travaux sont à l'origine de l'utilisation pratique de cette drogue dans les hypoglycémies accidentelles.

Par la suite de nombreux travaux ont confirmé cette indication. Mais les utilisateurs suivants n'usèrent que de la voie intramusculaire afin d'éliminer les difficultés inhérentes au resucrage par voie I.V. chez des sujets comateux, agités, au système veineux thrombosé par les administrations répétées de glucosé hypertonique.

ARIEFF (3) au cours de réveils par le glucagon I.M. de 315 comas insuliniques ne dut recourir au glucosé I.V. que dans 1 cas.

PERON (225), après une expérience de 35 injections de 1 mg de glucagon I.M. au stade de coma complet, constate un réveil en moyenne 10 à 15 mn plus tard et n'observe pas d'épuisement secondaire des effets du glucagon après des injections répétées.

ROUAULT de la VIGNE (248), au cours de 688 comas provoqués par de l'insuline de porc, n'a usé à chaque fois que d'une seule injection de 1 mg de glucagon pour le réveil, sans échec.

Plus récemment POIRE et BIZOUARD (227), à propos de 548 réveils par 1 mg de glucagon I.M., observent les premières manifestations comportementales aux environs de la

5ème minute suivant l'injection, la lucidité apparaissant en moyenne 11 mn après cette injection.

La latence d'éveil est indépendante de la dose d'insuline, de l'évolution de la cure et de la dose de glucagon.

Tous les auteurs insistent sur les réveils obtenus par cette méthode, qui sont plus doux, plus progressifs qu'avec le soluté glucosé ou l'alimentation par sonde gastrique.

Ils soulignent également la nécessité de profiter de cet éveil (le taux d'insuline restant encore élevé 8 heures après l'injection, il y a risque de coma secondaire) pour amener le malade à boire du sirop de sucre.

Enfin, le glucagon, réduisant l'apport glucidique, restreint les prises de poids habituellement constatées au cours des cures de SAKEL.

EN CONCLUSION : Toujours administrable par voie intramusculaire, pratiquement sans échec, le glucagon semble être un gage de sécurité dans la conduite d'une cure de SAKEL, notamment s'il s'avère nécessaire d'interrompre d'urgence le coma chez des sujets aux veines sclérosées ou thrombosées.

LE GLUCAGON DANS LES HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES

Jusqu'à ces dernières années, aucun syndrome déficitaire en glucagon n'avait été individualisé et l'utilisation de l'hormone demeurait symptomatique.

I - Le Glucagon dans le Traitement des Glycogénoses

Le glucagon fut proposé dans cette indication dès 1954, par SCHULMAN et SATUREN (258), puis CARSON et KOCH (49).

Les publications qui suivirent furent discordantes : FRANCOIS et JARLOT (de Lyon), avec une perfusion de 1 mg dans 150 cc de sérum bicarbonaté à 12 %, obtiennent, chez un nourrisson de 23 mois, une nette augmentation de la glycémie, mais seulement après un repas riche en glucides (cette élévation étant toutefois supérieure à celle observée après un repas riche en glucides, isolé) (90).

ROSSI et GITZELMANN (246) échouent dans une forme classique de maladie de VON GIERKE.

PEROFF, n'observant pas d'effets bénéfiques à longue échéance, estime l'action passagère du glucagon sans intérêt dans les maladies chroniques que sont les glycogénoses (224).

Il fallut attendre la fabrication de glucagon-zinc, préparation retard, pour qu'un nouvel intérêt se porte sur ce traitement.

SOKAL et Coll. (262), en 1962, obtinrent des résultats très encourageants.

En France, FRANCOIS et JARLOT (90) ont obtenu également un succès et pensent que des injections quotidiennes de 0,10 à 0,20 mg/kg sont suffisantes pour maintenir la glycémie à un taux normal. Ils n'ont pas observé de résistance acquise.

A l'heure actuelle, (tableau 1) il semble que cette préparation retard soit d'un très grand intérêt dans les glycosénoses où l'épreuve au glucagon est positive (types III, IV et V). Alors, comme il est logique, que cette action est plus contestable dans les types I et VI où l'épreuve au glucagon est négative. Le type II est justiciable d'une maltase acide d'origine bactérienne.

Ce démembrement de la maladie glycogénique en une série de types biochimiques répondant différemment au test au glucagon peut expliquer la discordance des résultats thérapeutiques publiés antérieurement.

TYPES	Déficit Enzymatique	Organes touchés	Structure du Glycogène	Epreuves au Glucagon
I Von Gierke	glucose 6 phosphatase hépatique et rénale	Foie et Rein	Normale	Courbe plate Hyperlactacidémie
II Pompe	Maltase	Nombreux Organes	Normale	Courbe normale
III Cori	Amylo 1-6 glucosidase (enzyme débranchant)	Foie Muscles Coeur	Chaînes latérales courtes	Courbe plate après jeûne, normale après repas
IV Andersen	Amylo 1-4 trans glucosidase (enzyme branchant)	Foie Système réticulo-endothélial	Chaînes latérales longues	Réponse légèrement réduite
V Mac Ardle	Phosphorylase musculaire	Muscles	Normale	Courbe normale
VI Hers	Phosphorylase hépatique	Foie	Normale	Réponse variable suivant l'activité enzymatique résiduelle. En Règle : courbe plate. Hyperlactacidémie.

TABLEAU I - Différents types de glycosénoses et leurs réponses au glucagon.

II - Le Glucagon dans les Hypoglycémies par Tumeurs Pancréatiques ou Extra-Pancréatiques.

Il est bien évident que le traitement des adénomes Langerhansiens avec hyperinsulinisme reste l'ablation chirurgicale.

Mais dans certains cas à manifestations hypoglycémiques précoces, alors que l'adénome n'est pas visible, il semble utile de posséder une drogue luttant efficacement contre les épisodes hypoglycémiques et leurs risques de séquelles, en attendant que la masse tumorale soit repérable et extirpable chirurgicalement.

C'est ainsi que ROTH et Coll. (247) ont pu permettre à une jeune femme de 24 ans de mener une vie relativement normale avec repos nocturne, en administrant vers 23 H 30 une injection I.M. de 5 mg de glucagon-zinc. Cette injection maintenait la glycémie à un taux suffisant pendant 8 heures environ. Dans la journée la jeune femme prenait de nombreux repas.

Après 2 ans de ce traitement la tumeur enfin repérable (1,5 cm sur 0,5) fut extirpée.

De même en cas de tumeur non extirpable (cancers pancréatiques métastasés ou tumeurs extra-pancréatiques telles qu'une tumeur thoracique) avec hyperinsulinisme, le glucagon a pu permettre de prolonger la vie de ces patients :

LANDAU et ses associés (137) traitent par perfusion constante de glucagon pendant 51 jours un patient présentant un carcinome métastaté avec hypoglycémie.

ROTH et Coll. (247), dans un cas de cancer pancréatique métastaté, parviennent à donner un bon confort à leur patient en associant 15 mg de prédnisone à 5 mg de glucagon-zinc, l'injection étant faite entre 23 H 30 et minuit après un repas riche en calories.

Progressivement les doses de glucagon, pour obtenir la même durée d'action, durent être augmentées (10 puis 15 mg), probablement en rapport avec l'extension de la tumeur.

Enfin, le glucagon reste d'une utilité certaine dans les épisodes aigus de ces états hypoglycémiques chroniques (46), en sachant que le résultat favorable est suivi d'une hypoglycémie seconde rapide.

III - Le Glucagon dans les Hypoblycémies d'Origine Hépatique

Exceptionnellement certains cancers du foie primitifs ou secondaires se compliquent d'hypoglycémie. De tels foies ont des réserves infimes en glycogène et le glucagon est illogique. Toutefois, paradoxalement, certains succès ont été enregistrés, dont un cas de RATHERY. Mais cet effet fut de courte durée (2 mois) (236).

Pour les mêmes raisons le glucagon est illogique dans certaines cirrhoses très rares avec hypoglycémie.

IV - Le Glucagon dans le Traitement des Hypoglycémies Fonctionnelles.

Les accidents sont en règle mineurs et il est rare qu'on soit amené à recourir au glucagon dans ces cas.

V - Le Glucagon dans les hypoglycémies Idiopathiques de L'Enfant.

Ces hypoglycémies idiopathiques de l'enfant furent individualisées pour la 1ère fois par MAC QUARRIE en 1954 (182).

D'autres observations suivirent (52, 61, 259) les années

suivantes.

En 1960, HAWORTH et COODIN, à l'occasion d'une publication de 7 cas, revoient la littérature (118) :

Les premiers symptômes apparaissent pendant la phase de croissance rapide de l'enfant où les besoins en sucres sont très grands et les risques de dommages irréversibles sur le système nerveux central sont importants.

L'évolution se fait souvent vers une amélioration spontanée voire une rémission complète. C'est pourquoi la nécessité d'un produit permettant de passer le cap dangereux en maintenant suffisamment la glycémie est vite apparue.

Ce sont KUSHNER, LEMLI et SMITH (135) qui les premiers utilisèrent le glucagon-zinc, en 1963, dans un cas d'hypoglycémie idiopathique rebelle à l'ACTH.

ROSENBLOOM et Coll. (244) ont obtenu également un succès thérapeutique dans deux cas qu'ils suivaient respectivement depuis 3 ans et demi et 2 ans.

Une seule injection était suffisante mais lorsqu'elle était faite le matin la glycémie pratiquée auparavant était toujours en-dessous de la normale. Aussi les auteurs conseillent-ils d'administrer le glucagon à 20 H (la nouvelle préparation ayant une efficacité de 12 heures). Les malaises hypoglycémiques de la journée sont prévenus par des repas pris en milieu de matinée et d'après-midi.

Les auteurs concluent qu'en présence de tels cas le glucagon-zinc mérite d'être utilisé plutôt que d'exposer les enfants aux effets nuisibles de la corticothérapie ou aux hasards de la pancréatectomie de réduction.

Une dose de 2,5 à 5 mg est en règle suffisante. Elle sera adaptée à la glycémie du matin.

VI - Le Glucagon dans les Hypoglycémie par Carence en Glucagon

Les méthodes récentes de mise en évidence et de dosage du glucagon ont permis d'individualiser un syndrome d'hypoglycémie organique par déficit spécifique en glucagon.

GROLLMAN et ses Coll. (113) déjà en 1964 avaient publié des cas d'hypoglycémie infantile où la biopsie pancréatique ne montrait pas de cellules alpha. Mais il manquait la preuve de l'hypo ou de l'agluconémie.

Le premier cas vérifié d'un tel déficit a été décrit en 1970 par LEVY, SPEIGEL et BLEICHER (163).

La perfusion d'arginine chez ce jeune adulte provoquait une hypoglycémie sévère et une absence totale de sécrétion de glucagon. Par contre, les sécrétions d'insuline et d'hormone somatotrope étaient normales.

Il est difficile de tirer des conclusions à partir de ce seul cas remarquable. Mais cette pathologie rarissime semble logiquement l'indication type de l'emploi du glucagon.

Certains auteurs ont formulé l'hypothèse que les cas d'hypoglycémie idiopathique infantile familiale décrits par MAC QUARRIE pourraient correspondre à de tels déficits.

A notre connaissance, il n'a pas été décrit actuellement de syndrome de carence en entéroglucagon.

GLUCAGON ET HYPOGLYCEMIES ALCOOLIQUES

Ces hypoglycémies peuvent se rencontrer dans trois circonstances différentes :

- . Chez l'enfant victime d'une intoxication aigue où le diagnostic peut être difficile, retardant une thérapeutique urgente afin d'éviter la destruction des cellules nerveuses particulièrement fragiles chez le jeune enfant.
Il faut donc savoir analyser chez un petit enfant comateux les signes cliniques. La présence en particulier d'une trismus ou d'un nystagmus, la découverte d'un signe de Babinski bilatéral devant faire pratiquer une glycémie.
L'injection de sérum glucosé constitue un test fondamental.
- . Chez le diabétique insulino-dépendant où l'alcool accentue, comme l'a montré ARKY, l'hypoglycémie insulinaire.
Il semble que l'alcool modifie la riposte glucosée à l'hypoglycémie insulinaire (4).
- . Chez certains alcooliques chroniques ou buveurs occasionnels où le coma présente 2 particularités : la fréquence de l'hypothermie, l'absence habituelle de réponse adrénergique. Celle-ci pourrait expliquer la gravité de l'hypoglycémie chez l'éthylique (304).

Mais dans ces 3 cas le jeûne joue un rôle très important (91). En effet, il faut chez l'adulte sain un jeûne de 48 H au moins pour créer le terrain propice à une hypoglycémie alcoolique. Et tous les cas d'hypoglycémie par ingestion massive d'alcool chez l'enfant se sont produits à distance des repas (12 H de jeûne en règle).

La pathogénie de ces accidents est la suivante (69) :

Le jeûne ayant épuisé les réserves de glycogène hépatique,

une importante gluconéogénèse est nécessaire à partir de certains acides aminés ou d'autres sucres. Or, l'alcool bloque cette gluconéogénèse hépatique (62, 91, 213).

La raison de ce blocage a été élucidée par les expériences de MADISON et Coll. (183), puis confirmée par KADEN et Coll. (126) :

- la déshydrogénation de l'alcool en acétaldéhyde nécessite la présence de NAD qui se transforme ainsi en NAD-H₂.
- la cellule hépatique donne la priorité à cette dégradation.
- faute de pouvoir disposer alors de quantité suffisante de NAD, la gluconéogénèse est inhibée.

De façon plus accessoire, il semblerait également que l'alcool stimule l'insulinosécrétion (94) et inhibe la glyco-gène-synthétase.

Ces modifications métaboliques provoquées par l'alcool expliquent l'inefficacité du glucagon puisque celui-ci a pour principale fonction, comme nous l'avons vu, de libérer du glucose à partir de la cellule hépatique par glycogénolyse et stimulation de la néo-glycogénèse.

De fait, l'injection de glucagon n'entraîne aucune élévation de la glycémie (48).

LE GLUCAGON DANS LE TRAITEMENT DES HYPOGLYCEMIES IATROGENES

I- Le glucagon dans le Traitement des Hypoglycémies Thérapeutiques des Diabétiques à l'Insuline.

C'est là l'indication la plus importante du glucagon en thérapeutique.

En 1958, ELRICK et Coll. (77) publient leurs premiers résultats d'utilisation du glucagon dans cette indication : Traitant 41 accès hypoglycémiques survenus chez 18 patients, par 1 ou 2 mg de glucagon S.C. ou I.M., ils n'eurent que 2 échecs (chez le même malade).

Les cas où la glycémie fut contrôlée montrent à chaque fois une élévation très nette de la glycémie en 15 à 20 mn, sans hyperglycémie secondaire importante, comme on le voit après perfusion de soluté glucosé hypertonique, et, ceci semble particulièrement intéressant chez les diabétiques. Un seul malade présenta une rechute, 2 heures après l'injection de glucagon.

Dans les années qui suivirent, de nombreux auteurs étrangers, notamment WHITEHOUSE et BRYAN (305), tirèrent les mêmes conclusions.

En France, du fait de la difficulté à se procurer le produit les premières publications remontent seulement à 1963.

CANIVET et POIRIER (45) sur 27 cas dont 13 hypoglycémies mineures obtiennent 25 bons résultats.

Leurs deux échecs ne correspondaient en fait qu'à une lente réponse hyperglycémiante et une lente régression des troubles qui les ont incités à pratiquer des injections de glucosé I.V..

L'année suivante, Mademoiselle LIEBERMAN, dans une thèse inspirée par LESTRADET, rapporte les effets constants, bien que

parfois un peu retardés, du glucagon dans 59 accidents hypoglycémiques dont 29 comas, survenus chez des enfants séjournants dans les colonies de vacances de l'Association des Jeunes Diabétiques (A.J.D.) (164).

RATHERY, après plus de 5 ans d'utilisation dans le Service du Professeur DEROT, chez plus de 200 malades dont 60 comas hypoglycémiques, confirme la grande efficacité du glucagon et conseille en règle la prise d'aliments sucrés au réveil (236). Cette précaution a semblé inutile à d'autres (305). Deux fois seulement la réponse hyperglycémique fut importante (tableau II) mais de courte durée.

Malade	Sexe	Age	Traitement antérieur	Glycémie		Délai du réveil
				avant	après	
N° 1	M	15	30u. IPZ	0,40	0,72	10 mn
N° 2	M	40	48u. IPZ	0,40	0,80	15 mn
N° 3	M	24	55u. NL	0,50	3,85	5 mn
N° 4	M	57	38u. NL	0,30		30 mn
N° 5	M	70	40u. IPZ	0,25		15 mn
N° 6	M	24	64u. NL		2,70	15 mn
N° 7	F	26	50u. NL	0,30	0,80	15 mn
N° 8	F	65	30u. NL	0,20	1,20	20 mn
N° 9	F	40	26u. NL	0,20	0,30	échec

Tableau II - Résultats de traitement par le glucagon de 9 comas hypoglycémiques où des contrôles biologiques ont été réalisés (selon RATHERY).

Leur échec est survenu chez une malade ayant probablement des réserves glycogéniques très faibles (le coma hypoglycémique avait succédé chez cette malade cachectique à un coma diabétique sévère) et chez laquelle une insuffisance hypophysaire avait été discutée.

Enfin ASSAN et TIENGO (12) soulignent que l'hypoglycémie induite par l'insuline est plus profonde chez les diabétiques par pancréatopathie que chez les diabétiques de type commun. Ceci serait dû à la carence en glucagon dans les diabètes par pancréatopathie alors que le diabétique commun présente une hyperglucagonémie ou une glucagonémie normale (6).

Il faut aussi considérer que les diabétiques par pancréatite chronique sont presque toujours des sujets amaigris et dénutris du fait des perturbations nutritionnelles graves engendrées par le déficit concomitant de la sécrétion externe du pancréas.

EN PRATIQUE : le glucagon est particulièrement utile :

- en milieu hospitalier, chez les sujets agités ou dont les veines se prêtent mal à une injection de sérum glucosé hypertonique.
- dans les camps de vacances de jeunes diabétiques où les accidents hypoglycémiques sont fréquents, notamment au cours ou au décours des activités sportives.
- en pratique médicale quotidienne. Tout médecin généraliste gagnerait à posséder dans sa trousse une ampoule de glucagon. A domicile, chez un diabétique en coma sans glucosurie, une telle injection intramusculaire est plus facile à réaliser qu'une injection I.V. de glucosé hypertonique. Il serait souhaitable sans doute que l'entourage du malade diabétique insuliné soit instruit à faire une injection de glucagon I.M. dès qu'une hypoglycémie sérieuse vient à se manifester.

S'il y a erreur et s'il s'agit d'un coma diabétique, l'injection de glucagon sera sans conséquence et ne saurait être regrettée.

II - Le Glucagon dans le Traitement des Hypoglycémies dues aux Sulfamides Hypoglycémiantes

Ces hypoglycémies sont plus rares qu'au cours des traitements insuliniques, mais non exceptionnelles puisque LINDEMAN, cité par BAUER (16), relève leur survenue dans 4 % de 1 500 cas de diabète traités par la chlorpropamide (Diabinèse).

A - Particularités Cliniques

Ces hypoglycémies sulfamido-induites présentent quelques caractères propres :

- l'inconstance des sueurs est très souvent signalée (19, 35). Ce phénomène s'explique en raison de ce que l'hypoglycémie est progressive, à l'encontre de l'hypoglycémie insulinique qui est brutale et réalise donc toutes les conditions voulues pour solliciter une décharge d'adrénaline (BENOIST, RATHERY et HERAUD) (18).
- les signes neurologiques focaux sont fréquents (16, 19, 119).
- ces hypoglycémies peuvent être très sévères par leur durée. En cas d'interruption avant 24 H de la thérapeutique glucosée, on observe souvent la rechute (16, 19, 35, 47, 140, 234, 266).

B - Conditions Favorisantes

Ces hypoglycémies seraient plus fréquentes :

- 1) avec les dérivés récents, plus puissants, tel le glibenclamide (Daonil, Euglucan).
Leur emploi chez les sujets de plus de 70 ans est toujours périlleux.
- 2) dans les diabètes à pancréas intact, comme le diabète cortisonique (35, 266).
- 3) dans les diabètes légers ou les simples hyperglycémies sans glycosurie des sujets âgés (119, 136, 243).
Eventualité où d'ailleurs le traitement médicamenteux

est bien discutable, d'autant qu'une mauvaise nutrition et un apport calorique insuffisant sont des conditions favorisantes.

L'utilisation de ces produits chez le sujets âgé sera donc très circonspecte d'autant que s'y ajoutent probablement l'altération des enzymes nécessaires au métabolisme des sulfamides hypoglycémiants et l'usure des mécanismes de défense physiologique contre l'hypoglycémie.

4) Chez les sujets non diabétique.

On sait en effet que les sulfamides hypoglycémiants ont été proposés dans le traitement de certaines affections comme la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques et l'acné.

Il est certain que de tels cas constituent des indications encore plus discutables, faisant encourir au patient tous les hasards d'un traitement dangereux pour un bénéfice plus que douteux (19, 97, 234).

5) En présence d'une insuffisance viscérale hépatique (19).

Ces sulfonylurées étant, pour certaines, métabolisées par le foie, leur emploi devra être très prudent chez le diabétique souffrant d'une insuffisance hépatique.

Une atteinte hépatique sévère pourra en outre être responsable d'une hypoalbuminémie, troublant ainsi le transport plasmatique de certaines sulfonylurées.

6) Chez le diabétique présentant une insuffisance rénale.

(16, 54, 136, 243).

On sait en effet que les sulfamides s'éliminent par voie rénale.

Chez un sujet dont le rein est endommagé (et cela est très fréquent chez le diabétique âgé) la sulfamidémie peut atteindre un taux très élevé pour une posologie mineure.

Selon l'expérience acquise dans le Service de Cardiologie-Diabétologie du Centre Hospitalier de Lisieux, l'hypoglycémie sulfamidique s'observe en fait essentiellement en cas d'insuffisance rénale et un taux d'urée égal ou supé-

rieur à 0,75 g/l constitue presque une contre-indication à l'emploi des sulfamides hypoglycémiants "long acting". Chez de tels patients seule la tolbutamide (DOLIPOL) semble pouvoir être prescrite sans trop de risques, ce médicament subissant un catabolisme hépatique et les métabolites produits étant inactifs.

On peut citer comme exemple l'observation suivante (1974):

Madame M..., âgée de 64 ans est atteinte de diabète depuis 2 ans et demi.

Il s'agit en fait sûrement d'un diabète beaucoup plus ancien. On découvre en effet une rétinopathie évolutive, proliférante, une neuropathie périphérique avec abolition des réflexes ostéo-tendineux et troubles de la perception du chaud et du froid au niveau de l'avant-pied. La patiente présente enfin une néphropathie de Kimmelstiel et Wilson avec grande albuminurie (3 g/l), hypertension artérielle et azotémie à 0,90 g/l.

La malade est traitée par insuline ordinaire (8u., trois fois par 24 H) ; l'évolution est favorable.

La patiente désirant renoncer aux injections d'insuline, d'autant que sa vue lui rend ce traitement difficile, son médecin remplace l'insuline par la glibenclamide (Daonil) : 1/2 comprimé par jour.

On voit alors survenir un grand coma hypoglycémique qui oblige à réhospitaliser la patiente en urgence dans le Service (glycémie = 0,28 g/l).

Le réveil est obtenu par une injection de 40 cc de sérum glucosé I.V. à 30 %. Cette injection est relayée par perfusion de sérum glucosé à 10 % qui sera poursuivie 24 H.

- 7) En cas d'association aux sulfamides hypoglycémiants de médicaments interférant avec eux.

L'apparition sur le marché de médicaments de plus en plus nombreux interférant avec les sulfonylurées risque d'exposer plus fréquemment les diabétiques aux accidents hypoglycémiques (tableau III).

C'est ainsi que les anticoagulants coumariniques inhibent le catabolisme hépatique des sulfonylurées (132).

Certains sulfamides antibactériens et diurétiques, ainsi que de nombreux anti-inflammatoires (salicylés, pyrazolés) augmentent l'action des sulfamides hypoglycémiants par déplacement de leur liaison protidique plasmatique, accroissant ainsi leur fraction libre active. (STOMERS cité par ASSAN et RATHERY (10, 16, 51).

D'autres médicaments encore, comme le clofibrate (Lipavlon), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, le sulfinpyrazone (Anturan), accroissent les effets des sulfamides hypoglycémiants en potentialisant leur mode d'action (libération des stocks d'insuline). (38, 122).

MARIAGES MALHEUREUX ou PERILLEUX
Sulfamides Hypoglycémiants + Sulfamides Antibactériens (sulfaphénazole notamment)
Sulfamides Hypoglycémiants + Anticoagulants Coumariniques (Coumadine, Dicoumarol, Tromexane, Sintrom)
Sulfamides Hypoglycémiants + Béta-bloquants
Sulfamides Hypoglycémiants + Anti-inflammatoires - salicylés (aspirine et dérivés) - pyrazolés (Phénylbutazone et dérivés)
Sulfamides Hypoglycémiants + I.M.A.O.
Sulfamides Hypoglycémiants + Clofibrate (Athérolip, Lipavlon)
Sulfamides Hypoglycémiants + Sulfinpyrazone (Anturan)
Sulfamides Hypoglycémiants + Probenécide (Benemide)
Sulfamides Hypoglycémiants + Cyclophosphamide (Endoxan)
Sulfamides Hypoglycémiants + Sulfamides Hypoglycémiants 1/

Tableau III

1/ L'erreur est fréquemment commise qui consiste à donner 2 spécialités appartenant toutes deux à la famille des sulfonylurées. Seule est licite l'association sulfonylurée + biguanide.

C - Hypoglycémie sulfamidique et glucagon

Nous savons que le glucagon est efficace à condition que les réserves glycogéniques soient suffisantes, l'utilisation du glucagon dans ces hypoglycémies semble donc à priori logique puisque il est admis que les sulfamides hypoglycémiant agissent en partie en augmentant le stock de glycogène hépatique (19).

De fait l'efficacité a été démontrée par FRANKE, cité par BIERUTA-JACQUES (26). Et des succès ont été rapportés (DEROT cité par RATHERY (237, 96)).

Cependant, le pouvoir insulinogène de l'hormone pourrait l'emporter sur son action hyperglycémiant et aggraver ainsi l'hypoglycémie en augmentant le taux d'insuline, comme dans un cas de MARRI et Coll. (194), leur patient n'ayant réagi qu'à l'association : perfusion de glucose + hydrocortisone. Ces auteurs déconseillent l'utilisation du glucagon dans l'hypoglycémie sulfamidique.

Nous avons vu, néanmoins, que les rechutes étaient fréquentes en cas de relachement de la thérapeutique glucosée. Ces rechutes de l'hypoglycémie pourraient être en rapport avec une sécrétion d'insuline secondaire à un apport massif et brutal de glucose par voie veineuse.

DAVIES (59) pense que dans les sévères hypoglycémies, l'action du glucagon sur le débit glucosé hépatique est supérieure à son action insulinogène.

Il conclut, comme d'autres auteurs (58, 266), que l'utilisation du glucagon est possible dans de tels cas, pourvu qu'une quantité adéquate de glucose soit donnée.

Ainsi les avis sont-ils divergents quant à l'utilisation du glucagon dans les hypoglycémies sulfamidiques.

Quelle que soit la thérapeutique utilisée, une surveillance étroite s'impose, les rechutes étant fréquentes, jusqu'à ce que les glycémies soient bien stabilisées.

Dans les échecs à la thérapeutique glucosée on fera appel alors au glucagon, quelquefois à l'hydrocortisone, seul ou

en association à la perfusion de glucose.

Dans les cas sévères CANIVET associe perfusion glucosée + glucagon + corticoïdes (47).

En cas d'intoxication massive volontaire, les considérations thérapeutiques restent identiques, avec en particulier la nécessité d'un apport glucosé prolongé (99).

EN RESUME : HYPOGLYCEMIE SULFAMIDIQUE :

Le glucagon est utilisable. Son emploi est cependant discuté.

Notre attitude est celle la plus souvent admise :

- réveil par le glucosé hypertonique à 30 %;
- perfusion en relais de glucosé à 10 %, pendant 24 H minimum et sous surveillance de la glycémie.

En cas d'échec adjonction de glucagon et d'hydrocortisone.

III - Glucagon et Hypoglycémie des Béta-Bloquants

L'attention a été attirée sur ce problème par plusieurs observations récentes d'hypoglycémies survenues chez des sujets sains, en état de jeûne, soumis à un effort musculaire important et qui prenaient des médicaments bêta-bloquants (24, 177).

Des accidents analogues ont été observés chez des diabétiques traités à l'insuline ou aux sulfamides hypoglycémiantes, prenant une médication bêta-bloquante.

L'explication n'est pas en rapport avec une augmentation de l'insulinosécrétion, qu'au contraire les bêta-bloquants diminuent, comme l'ont bien montré CERASI et Coll. (50) chez l'homme normal soumis à une injection I.V. de glucose.

Ces auteurs constatent après administration d'insuline chez l'homme normal traité par propranolol une hypoglycémie plus profonde et surtout plus prolongée que chez l'homme normal non traité par propranolol.

Il semble, en fait, que les agents bêta-bloquants favorisent ces accidents par inhibition des mécanismes de lutte de l'organisme entier contre l'hypoglycémie (en particulier suppression de la glycogénolyse musculaire normalement provoquée par les catécholamines en cas d'hypoglycémie) (1).

En résumé, l'action des bêta-bloquants sur la glycorégulation n'est pas encore parfaitement définie, les hypoglycémies qu'ils peuvent favoriser ou provoquer étant un témoignage de plus de l'importance de plus en plus grande de la pathologie iatrogène.

Nous ne connaissons pas de publications concernant l'emploi du glucagon dans ces cas fort rares.

Il est bien évident que le meilleur traitement sera préventif, en demandant au sujet sain d'éviter les efforts musculaires intenses, surtout en période de jeûne, et au sujet diabétique de surveiller plus attentivement ses glycosuries, s'ils doivent prendre une médication bêta-bloquante.

Enfin, chez ce dernier nous avons vu la place à accorder au glucagon en cas d'hypoglycémie insulinaire ou sulfamidique. Nous pensons qu'elle reste valable si cette hypoglycémie est potentialisée par les bêta-bloquants.

- oOo -

CHAPITRE IV : LE GLUCAGON EN CARDIOLOGIE

BASES PHARMACOLOGIQUES

- oOo -

ACTION MECANIQUE CARDIAQUE

I - Actions Inotrope et Chronotrope Positives du Glucagon

A - Expériences sur coeurs isolé

C'est en 1960 que, pour la première fois fut démontré sur l'animal, par FARAH et TUTTLE l'action inotrope et chronotrope positive du glucagon (87).

Ces auteurs avaient travaillé sur des préparations de cœur isolé de chien, chat, rat et porc.

Depuis de nombreuses expériences animales l'ont confirmé, notamment celles de PARMLEY, SONNENBLICK et GLICK (101, 102, 103, 223) :

- l'introduction de faibles doses de glucagon dans un bain contenant la préparation classique de muscle papillaire de chat révèle une nette augmentation de la tension isométrique maximale développée et un accroissement du degré d'activation des éléments contractiles.
- l'oreillette isolée de chat plongée dans la solution de Ringer conserve son automaticité. Si, à cette solution,

on ajoute du propranolol on fait cesser toute contraction. L'adjonction d'isoprénaline dans cette préparation est inefficace. Mais l'apport de glucagon restaure l'activité spontanée du noeud sinusal avec sensiblement la même fréquence et la même amplitude de contraction qu'avant l'adjonction de propranolol (fig. 1).

B - Expériences coeur in situ

Ces mêmes auteurs (102, 223) injectent par voie I.V. 50 microg./kg de glucagon à des chiens intacts : la pression ventriculaire gauche augmente de $72,2 \pm 18,4$ % tandis que la pression télédiastolique du ventricule gauche décroît de $3,8 \pm 1,2$ cm d'eau. Simultanément la fréquence croît de 38 ± 10 battements/mn.

LUCCHESI constate également, chez le chien anesthésié, après perfusion de glucagon dans la coronaire gauche, une augmentation de la pression du ventricule gauche, de la vitesse de croissance de cette pression intra-ventriculaire et une meilleure vidange du ventricule puisqu'en même temps la pression télédiastolique est abaissée. De même il note une nette accélération de la fréquence cardiaque (168).

GOLDSTEIN et Coll., comparant les effets du glucagon et de l'isoprénaline sur le coeur de chien, trouvent la même augmentation de pression du ventricule droit (+ 20 mm), une accélération de la fréquence cardiaque plus importante avec le glucagon (217 b/mn contre 195), un accroissement du débit cardiaque plus important avec l'isoprénaline (6,6 l/mn contre 4,9 l/mn) (107).

JAMES et WHITEHOUSE (306) par perfusion sélective de l'artère du noeud sinusal ont obtenu une tachycardie qui ne paraît pas dépendre seulement des catécholamines libérées sous l'action du glucagon ou d'une action directe sur les béta-récepteurs puisque les béta-bloquants ne peuvent la

corriger, mais d'une action directe sur le noeud sinusal.

Contraction auriculaire

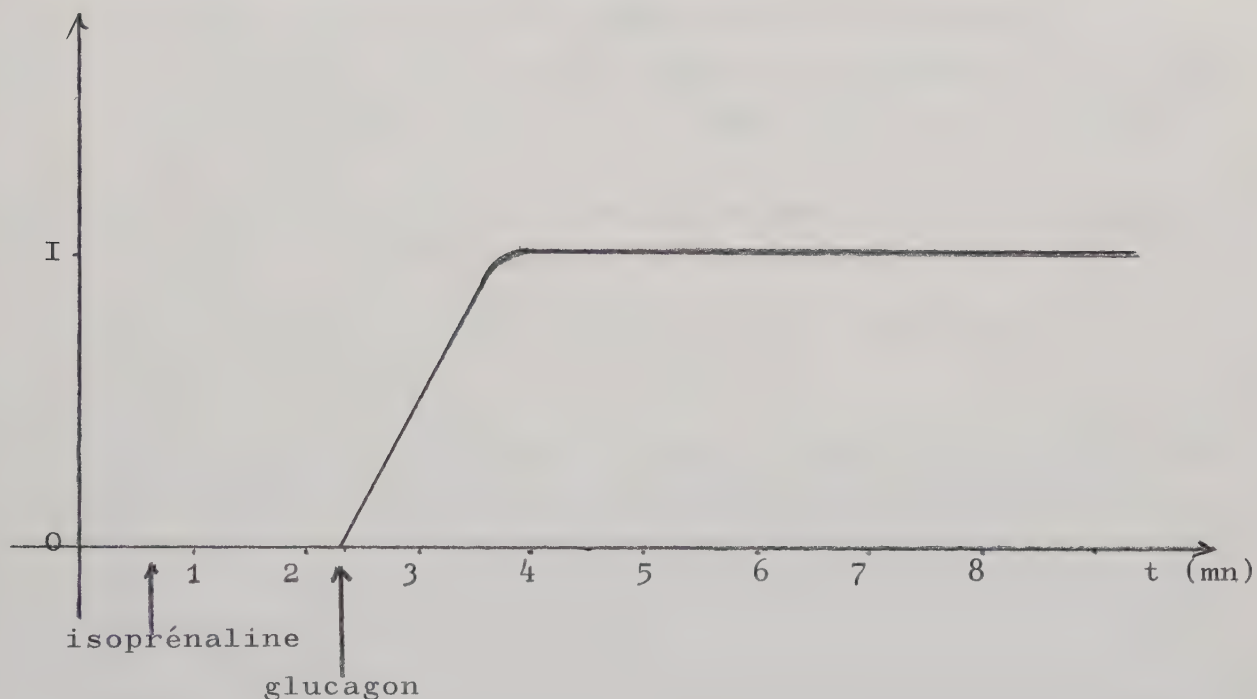


Fig. 1 - (d'après PARMLEY et SONNENBLICK, 1971)

Réponse d'une préparation d'oreillette de chat isolée, soumise à l'effet dépressif du propranolol :

- sous isoprénaline : réponse nulle
- sous glucagon : réponse brillante.

C - Chez l'homme

Chez l'homme les études s'accordent à attribuer au glucagon cette même action inotrope positive.

On doit à WAREMBOURG et Coll. (302) une très belle étude du glucagon sur le coeur de l'homme sain (1969) :

- 13 sujets reçoivent une injection lente de glucagon dans les cavités cardiaques, à la dose de 50 microg./kg (soit environ 3 ampoules de 1 mg pour un adulte de 60 kg).

A la suite de cette injection :

- . la fréquence croît précocément mais peu et cette accélération est peu durable.
- . les pressions artérielles ne sont pas modifiées.
- . le débit cardiaque, par contre, croît dès la cinquième minute, cette augmentation atteignant 24 % à la dixième minute tandis qu'elle s'atténue (+ 15 %) dès la quinzième minute et va disparaître vers la vingtième minute (fig. 2).
- . la fréquence variant peu alors que le débit cardiaque croît, on en déduit que le volume systolique croît.

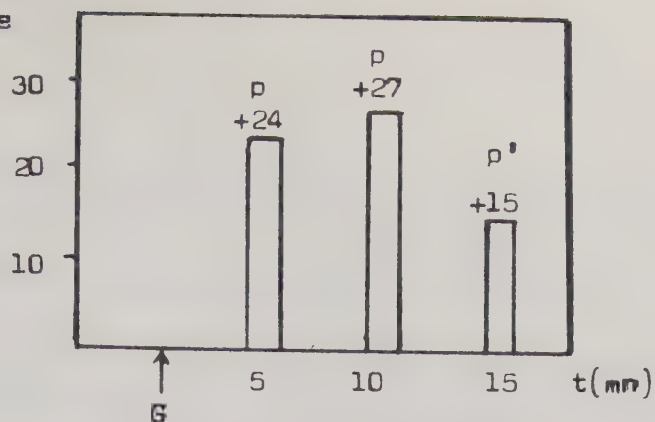
Ces variations du débit cardiaque sont affirmées par de nombreux auteurs.

KLEIN et Coll., au cours de cathétérisme gauche et avec les mêmes doses de glucagon, constatent une augmentation de 25 %. Il faut noter cependant que ces auteurs n'ont pas obtenu de variations avec des doses plus faibles de glucagon (10 et 20 microg./kg). (129).

LINHART et Coll. (166) avec des doses de 3 mg de glucagon notent une augmentation de 21 % et PARMLEY et Coll. de 30 % (102, 220).

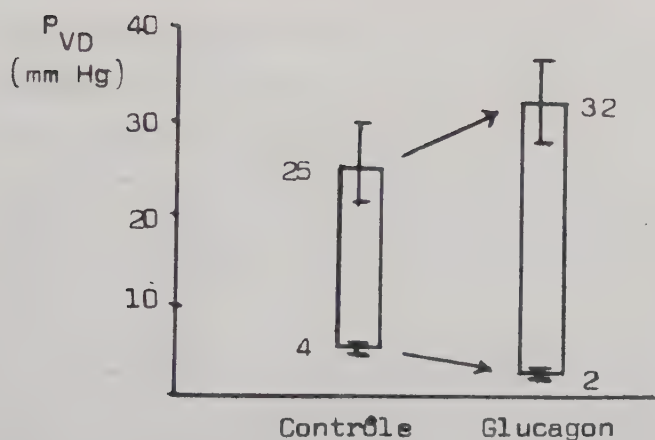
Ces derniers auteurs constatent une élévation des pressions systoliques et une diminution des pressions télédiastoliques, que ces mesures soient faites sur le ventricule droit (LINHART - 166) (fig. 3 ou sur le ventricule gauche (PARMLEY - 220).

Débit
Cardiaque
(%)



p: inf. à 0,01
p': inf. à 0,05

Fig. 2.— Variations du débit cardiaque après injection I.V. de Glucagon (50 microg./kg), d'après WAREMBOURG et coll.



P_{VD} : Pression du ventricule droit

Fig. 3.— Effets de l'injection de glucagon (3 mg dans l'artère pulmonaire) sur les pressions systoliques et télédiastoliques du ventricule droit, d'après LINHART et coll. (1968).

Fréquence
cardiaque
(b/mn)

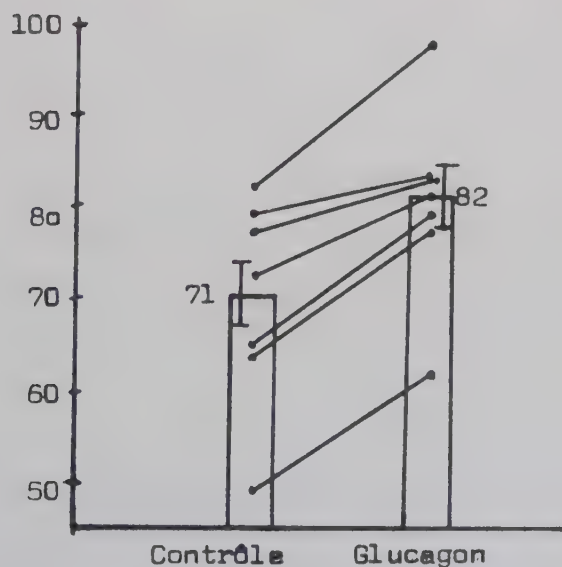


Fig. 4.— Etude de la fréquence cardiaque au cours de l'expérience précédente (LINHART et coll.): moyenne des valeurs trouvées.

L'effet inotrope positif a été confirmé chez des patients au repos porteurs d'un pace-maker à fréquence fixe (ASHLEY, cité par PARMLEY - 223).

Tous les travaux effectués, tant chez l'homme que chez l'animal, montrent que la durée d'action du glucagon est brève. Débutant dès les premières minutes qui suivent l'injection, l'action inotrope positive est maximum entre les cinquième et dixième minutes et disparaît vers la vingtième ou vingt-cinquième minute.

En ce qui concerne l'action chronotrope positive, contrairement aux résultats observés chez l'animal, cette action très rapide, apparaissant dès la fin de l'injection (129), a toujours été modeste (166, 223) (fig. 4) et de courte durée (5 mn pour LINHART) et même pour certains non significative (302) chez l'homme.

On peut résumer ces études pharmacologiques relatives aux propriétés inotropes positives du glucagon en disant :

- cette action est constamment retrouvée,
- elle est puissante : chez l'homme sain le débit cardiaque augmente de 25 à 30 %,
- elle est brève (20 mn environ),
- elle nécessite une dose assez élevée de l'ordre de 3 mg I.V. pour un adulte,
- elle s'exerce contrairement à celle de l'isoprénaline (Isuprel) même en présence de propranolol (Avlocardyl).

II - Actions Bathmotrope et Dromotrope du Glucagon

A - Action sur l'excitabilité du coeur

Seuls REGAN (238) et LIPSKI (167) ont observé, chez le chien des troubles du rythme ou de l'excitabilité.

Le premier a noté un rythme nodal transitoire au cours de la première minute suivant l'injection ; le second des extrasystoles ventriculaires et une fois une tachycardie ventriculaire.

Les autres auteurs n'ont pas constaté d'hyperexcitabilité chez l'animal (102, 166, 169, 223, 273).

Chez l'homme sain aucune manifestation d'hyperexcitabilité n'a jusqu'alors été observée (166, 220, 302).

Et même pour certains le glucagon aurait un effet anti-arythmique :

COHN et Coll. constatent que 72 % des arythmies induites par la digitaline (extrasystoles ventriculaires ou tachycardie ventriculaire) chez le chien sont inhibées par le glucagon (53).

LUDERITZ et Coll. (170, 171) attribuent cette action à la prolongation de la période réfractaire du myocarde et à l'accélération du pace-maker normal (qui supprime ainsi les foyers ectopiques) sous glucagon.

B - Action sur la conduction

WHITSITT et LUCCHESI (307) constatent, chez le chien, que le glucagon supprime les effets de retardement induits par le propranolol sur la période réfractaire et le temps de conduction auriculo-ventriculaire.

La conduction auriculo-ventriculaire est également améliorée par le glucagon lorsqu'un bloc auriculo-ventriculaire expérimental est créé par formolisation ou écrasement du faisceau de His (272) ; et sans qu'il y ait accroissement

de l'automatisme ventriculaire (STEINER - 273) ; (LUCCHESI - 169).

Le temps de conduction auriculo-ventriculaire est également raccourci, dans les cas d'entraînement électrosystolique par stimulation endocavitaire chez le chien, après administration de glucagon (273). Par contre la conduction intra-ventriculaire n'est pas modifiée (273).

Le rythme nodal chez le chien peut être stimulé par le glucagon à la dose de 1 microg./kg (168).

Mais une injection I.V. de 3 mg de glucagon chez 2 patients présentant un rythme nodal a été sans effets (AVENHAUS, observations non publiées).

En conclusion, le glucagon améliorerait la conduction auriculo-ventriculaire en agissant sur le tissu atrial, le noeud auriculo-ventriculaire et le tronc du faisceau de His ; il n'interviendrait pas sur la conduction intraventriculaire.

Cet effet persistant malgré l'usage de bêta-bloquants laisse prévoir une utilisation intéressante du glucagon en thérapeutique.

C - On peut résumer ces actions

Le glucagon n'augmente pas ou très peu l'excitabilité myocardique, ne provoque pas ou peu de trouble rythmique.

Le glucagon facilite la conduction Hisienne.

On a proposé son emploi en cas de surdosage digitalique.

ACTION SUR LA CIRCULATION CORONAIRE ET SUR LA CIRCULATION PERIPHERIQUE

I - Action sur la Circulation Coronaire

La grande majorité des expérimentateurs a constaté sous glucagon une augmentation du flux sanguin coronaire, mais les avis divergent quant à l'interprétation de celle-ci.

A - Sur coeur isolé

Sur coeur isolé, perfusé de chien, les coronaires étant perfusées à débit constant, le glucagon induit une diminution des résistances coronaires d'environ 22 % (de 102 à 80 mm Hg) et, parallèlement la saturation en oxygène du sang veineux coronaire décroît de 79 % à 63 % (MOIR et NAYLER - 201).

Ce dernier fait peut s'expliquer :

- soit par une meilleure "extraction" de l'oxygène sanguin,
- soit par une augmentation de la consommation d'oxygène, témoin d'un gaspillage énergétique.

La même perfusion, après avoir arrêté le coeur par le potassium, ne modifie pas la saturation en oxygène et très peu les pressions coronaires.

Les auteurs concluent alors que l'augmentation du débit coronaire est secondaire aux effets métaboliques liés à l'augmentation de travail imposé au coeur et qu'il n'y a pas d'action vasodilatatrice directe sur les coronaires.

B - Sur l'animal entier

ROWE (249), chez le chien anesthésié, observe, en même temps qu'une accélération du coeur importante et une baisse tensionnelle modérée, une augmentation du flux sanguin coronaire de l'ordre de 33 % et une augmentation très nette de la différence artério-veineuse coronaire en oxygène.

Cet auteur conclut également à une élévation du flux coronaire secondaire au surcroît de travail cardiaque.

Ces effets persistent après blocage des béta-récepteurs par

le propranolol.

Pour MORET et Coll. (1971) il y a une augmentation immédiate et très prononcée du débit coronaire qui s'accroît de 48 % après 15 mn. (expérience chez le chien avec des doses de glucagon variant de 8 à 30 microg./mn/kg) (205). La consommation en oxygène, qui augmente après 30 mn de perfusion, rejoint ensuite sa valeur initiale et la saturation en oxygène du sang veineux coronaire s'accroît de façon progressive après une heure de perfusion, témoignant d'un surplus du débit coronaire par rapport aux demandes en oxygène du myocarde (205).

Pour ces auteurs, au début de la perfusion la chute des résistances coronaires associée à l'accroissement du débit coronaire peut être mise sur le compte de l'élévation de la consommation d'oxygène myocardique.

Par la suite, cependant, l'élévation progressive de la saturation en oxygène du sang veineux coronaire, témoignant d'un excès du flux coronaire, révèle également un effet vasodilatateur par action primaire du glucagon sur les vaisseaux coronaires.

Cette action toutefois est faible par rapport à la vasodilatation périphérique.

C - Chez l'homme

Chez l'homme les premières études datent de 1969 et on les doit à WAREMBOURG et Coll. (Lille) (302) :

Leur étude a concerné 12 sujets chez qui ils ont déterminé :

- la pression du sinus coronaire,
- le débit coronaire (par la méthode de thermodilution),
- la teneur en oxygène du sang artériel et du sang veineux coronaire.

Le glucagon provoque une augmentation significative et très précoce du débit coronaire qui atteint 20 à 25 % de la cinquième à la quinzième minute (fig. 5).

La différence artério-veineuse coronaire en oxygène reste par contre stable au cours de 20 mn qui suivent l'injection.

De ces deux données découle l'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde, qui se chiffre à 27 % à la dixième minute.

Quant aux résistances coronariennes, elles sont diminuées de façon faible mais significative : 10 à 15 % (fig. 6).

Les auteurs concluent que le glucagon provoque une élévation du débit coronaire et de la consommation en oxygène du myocarde, cependant que la baisse des résistances coronariennes est en faveur d'une vasodilatation coronaire. Ils pensent que cette coronaro-dilatation est secondaire à l'accroissement des besoins énergétiques provoqués par l'augmentation du travail cardiaque.

L'année suivante, MANCHESTER, PARMLEY et Coll., comparant les effets du glucagon sur la circulation coronaire chez le chien et l'homme constatent les faits suivants (188) :

	<u>Chien</u>	<u>Homme</u>
Flux coronaire	+ 114%	+ 31 %
Consommation en O ₂ du myocarde	+ 130%	+ 29 %
Résistances coronaires	- 38%	- 20 %

Ces résultats exprimés en pourcentage de variation par rapport aux valeurs de contrôle ont été obtenus avec des doses de 50 microg./kg.

Les écarts importants entre les valeurs trouvées chez l'homme et le chien seraient en rapport avec les différences de technique de mesure (méthode électromagnétique chez le chien, mesure par le Xe¹³³ chez l'homme).

Ces auteurs concluent aussi à une modification secondaire

du flux coronaire sous glucagon, comparant son effet à celui de l'adrénaline, à la différence de celui de l'isoprénaline qui aurait, en plus une action primitive sur les vaisseaux coronaires. Mais cette augmentation du flux compense suffisamment l'accroissement des besoins.

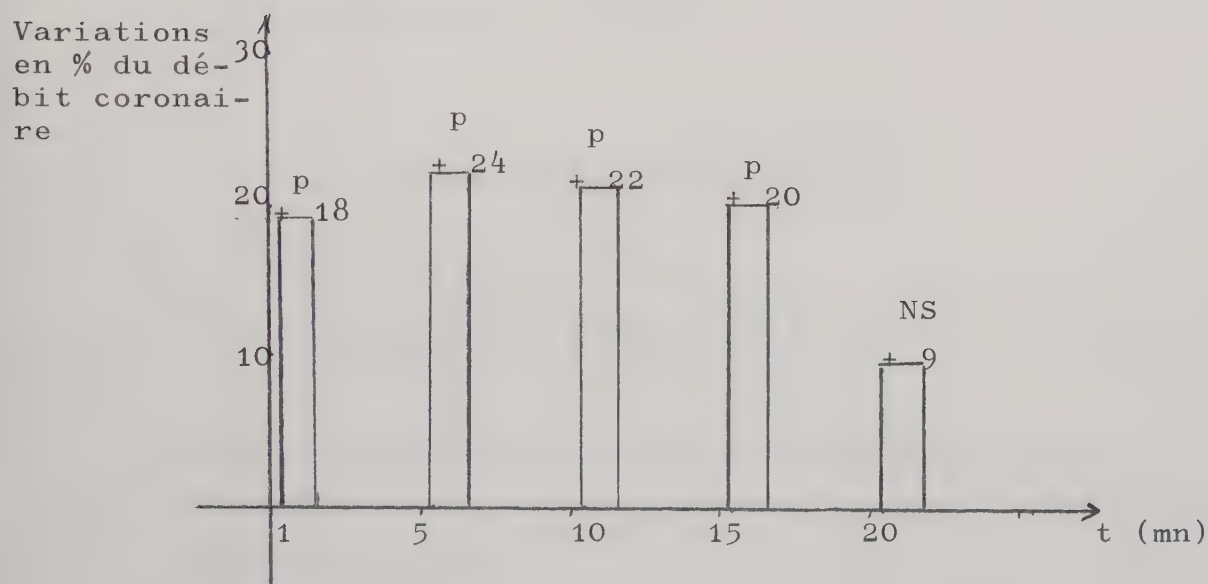


Fig. 5 - Variations du débit coronaire après injection unique de glucagon dans les cavités cardiaques à la dose de 50 microg./kg (p inf. à 0,0001), d'après WAREMBOURG et Coll. (1969).

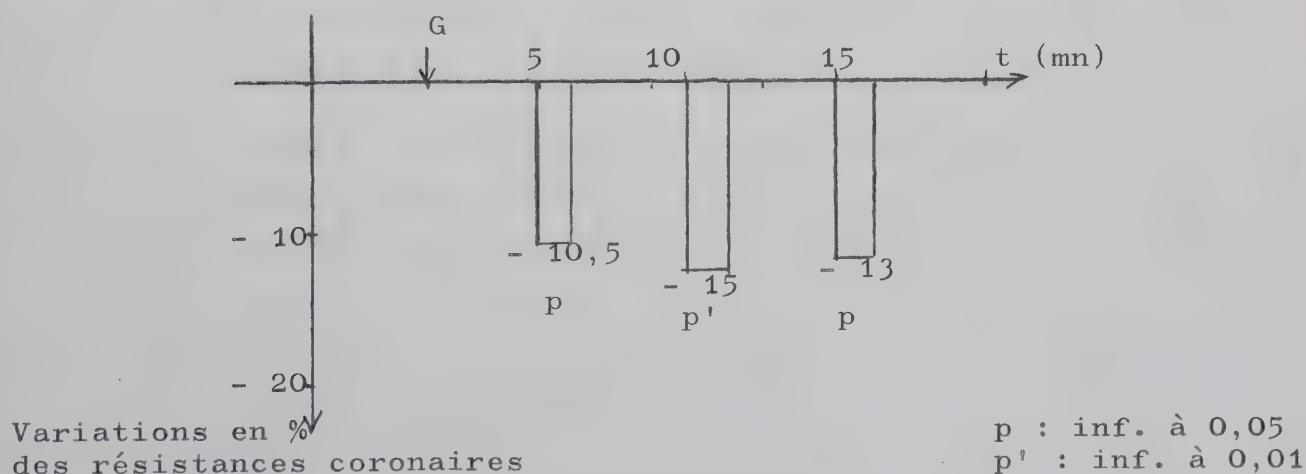


Fig. 6 - Variations des résistances coronaires sous glucagon (même dose que précédemment), d'après WAREMBOURG et Coll.

EN RESUME : Le glucagon accroît le débit coronaire dans la mesure où augmente le travail cardiaque et la consommation en oxygène du myocarde.

En cela le glucagon s'aligne sur l'adrénaline et la théophylline.

Rares sont les auteurs qui prêtent au glucagon un effet coronarodilatateur primaire.

II - Action sur la Circulation Systémique

A - Circulation périphérique

L'incidence du glucagon sur la circulation périphérique reste discutée.

Les variations de la pression artérielle moyenne constatées sous glucagon sont très différentes suivant les expérimentateurs :

- pour certains (LINHART et Coll. ; PARMLEY et Coll. - 166, 223), elle augmente de façon significative (+ 6 %) avec augmentation de la pression systolique, tandis que la pression diastolique reste pratiquement inchangée.
- pour d'autres (WAREMBOURG et Coll. ; KLEIN et Coll. - 302, 129), elle ne varie pas significativement.
- pour d'autres encore (ROWE ; MORET et Coll. - 249, 205), elle baisse (de 7 % selon ROWE).

La diminution des résistances vasculaires, constatée par la majorité des auteurs (166, 302, 249, 129, 205), n'est pas non plus constante (223) et serait fonction des doses utilisées.

Quant aux observations qui plaident pour un accroissement des résistances périphériques avec hypertension systémique (153), il semble qu'on ait observé en fait une réponse diphasique avec dans un premier temps diminution des résistances par l'effet direct du glucagon et secondairement une vasoconstriction liée à la décharge des catécholamines

induite par le glucagon.

B - Circulation viscérale

Comme nous l'avons déjà vu le glucagon accroît le flux sanguin rénal (ELRICK). Ceci a été constaté également par PULLMAN, qui, administrant du glucagon dans une seule artère rénale, note une augmentation significative de la fraction de filtration et de la filtration glomérulaire (231).

De même le flux sanguin mésentérique est augmenté (ROWE ; ROSS) - 249, 245).

Par contre le flux sanguin hépatique est trouvé tantôt accru (249), tantôt abaissé (245) par le glucagon.

EN RESUME : Les effets du glucagon sur la circulation périphérique sont variables suivant les auteurs.

Les résistances périphériques semblent diminuées dans la majorité des cas.

MODE D'ACTION DU GLUCAGON SUR LE COEUR

I - Augmentation de l'Utilisation du Glucose Périphérique

Alors qu'à l'état basal les acides gras libres (A.G.L.) représentent 64 % des sources énergétiques du coeur (28, 301), après glucagon ils ne représentent plus que 55 % de ces sources ; et il n'y a pas de différence significative de l'extraction myocardique des A.G.L..

En ce qui concerne les glucides, on sait, depuis GOODALE et BING (28, 109) qu'à l'état normal l'extraction myocardique du glucose n'augmente plus lorsque la glycémie s'élève et dépasse 1,10 g/l. Or, sous glucagon, ceci n'est plus vrai, l'extraction augmente avec l'élévation de la glycémie (249, 301).

Ainsi le coeur tirerait 21 % de son énergie du glucose, alors qu'à l'état basal ce substrat représenterait seulement 10 % des sources énergétiques du myocarde.

Le glucose devient donc une source d'énergie deux fois plus importante, ce qui n'est pas sans intérêt dans la thérapie de l'infarctus du myocarde (302).

MORET et Coll. (205), étudiant l'extraction du glucose, lactate et pyruvate sanguin coronaire, ne trouvent pas de perturbations du métabolisme aérobie. Ils constatent une activité accrue de la glycogénolyse et de la glycolyse. Par l'étude de biopsies myocardiques, chez le rat et le chien, ils montrent que le glucagon a peu d'effets sur la production ou la conservation des produits phosphorés riches en énergie, et ceci peut être considéré comme un effet bénéfique du glucagon (à la différence de l'isoprénaline qui provoque une diminution des métabolites phosphorés).

II - Mécanismes d'Action Successivement Evoqués

FARAH et TUTTLE (87), puis REGAN et Coll. (238) pensaient

que l'action du glucagon se faisait par stimulation des béta-récepteurs, puisqu'un béta-bloquant (le dichloroisoprotérénol) prévenait l'action du glucagon. WHITEHOUSE et JAMES (306), avec le pronéthanolol, arrivaient aux mêmes conclusions.

Mais les expériences de LUCCHESI (168) sont en contradiction puisque le propranolol, aux doses de 0,5 mg/kg et 2 mg/kg ne prévient pas l'action du glucagon (or une dose de 0,5 mg/kg est suffisante pour bloquer les béta-récepteurs).

MORAN et PERKINS (203) montrent que les doses de béta-bloquants utilisées par FARAH et TUTTLE (24 à 48 mg) étaient excessives puisque 7 mg/kg suffisent à bloquer les béta-récepteurs et que c'est l'activité intrinsèque sympathomimétique du dichloroisoprotérénol, et non le blocage des béta-récepteurs, qui interfère avec l'activité du glucagon.

Le glucagon n'agit pas non plus par l'intermédiaire des catécholamines endogènes. En effet, l'administration préalable de réserpine (qui crée une déplétion des terminaisons nerveuses en catécholamines) ne modifie pas son action (168, 223).

On s'était demandé si l'hyperglycémie ne pouvait être responsable de l'effet inotrope positif du glucagon, mais l'adjonction d'insuline, en supprimant l'hyperglycémie, ne bloque pas l'action du glucagon (220).

Quantité de moles
de 3'5' AMP accumulées
(en picomoles)

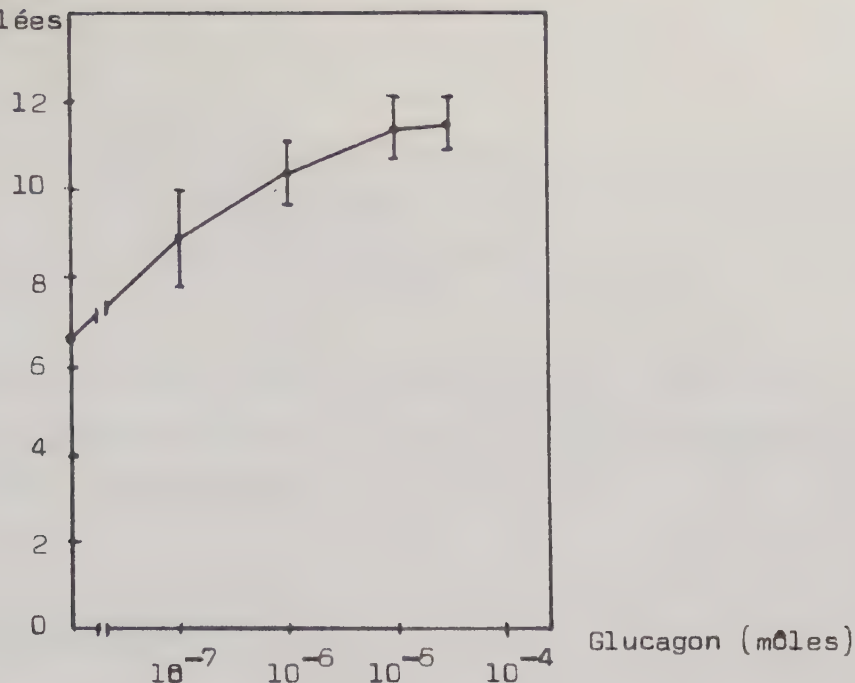


Fig. 7.-- Effets du glucagon sur le système adényl-cyclase du coeur de chat (chaque valeur représentée correspond à la moyenne de 8 mesures), d'après LEVEY et EPSTEIN (162).

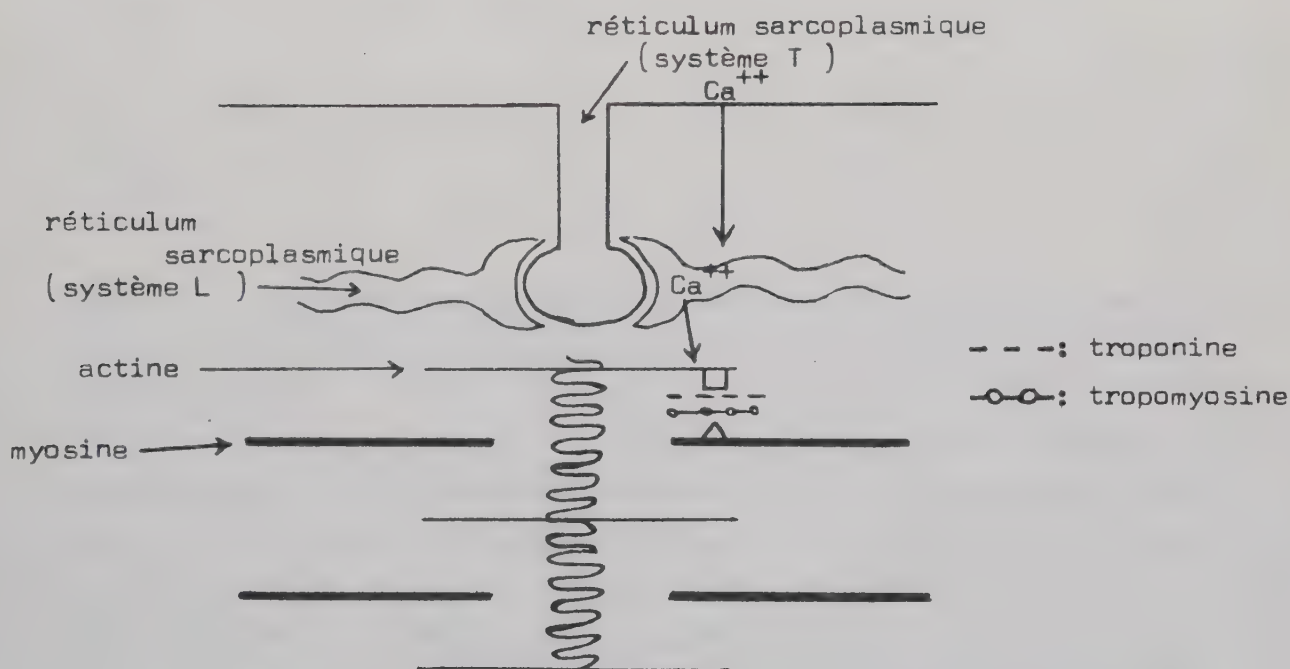


Fig. 8.-- Schéma du couple activation-contraction (d'après HATT et MORAVEC, légèrement modifié). (117)

La projection d'ions Ca^{++} à partir du milieu péricellulaire et du réticulum sarcoplasmique dans l'atmosphère myofibrillaire provoque la désunion de "l'association troponine - tropomyosine"; association qui bloquait les sites de l'actine. Ces sites libérés, l'actine et la myosine coulissent l'une sur l'autre provoquant la contraction.

Le glucagon, selon les plus récentes hypothèses, agirait par l'adényl-cyclase sur le pool calcique.

Un produit de la glycogénolyse ne semble pas non plus responsable de l'action du glucagon puisque l'acide iodoacétique qui bloque celle-là n'interfère pas avec l'action de celui-ci (223).

L'hypothèse d'un mécanisme vagotonique ne tient pas : l'action du glucagon persiste chez le chien vagotomisé (220) et existe sur les préparations in vitro.

III - Hypothèse Actuelle

L'hypothèse actuellement avancée est l'action du glucagon sur le système de l'adényl-cyclase.

CORNBLACK (55) montre sur le coeur isolé de rat qu'une perfusion de glucagon augmente le taux de phosphorylase.

Un accroissement du taux myocardique de l'AMP cyclique a également été constaté (fig. 7) par la majorité des auteurs (162, 209, 279) tant chez l'homme que chez l'animal. Seul LA RAIA n'a pas retrouvé ce fait (138).

Mais alors que le propranolol bloque l'action de la noradrénaline sur l'adényl-cyclase, il ne peut empêcher celle du glucagon.

Il faut donc admettre l'hypothèse de 2 systèmes enzymatiques différents (30, 197, 223) ou d'un seul système enzymatique mais avec 2 récepteurs différents, l'un sensible aux catécholamines, l'autre au glucagon (LEVEY et EPSTEIN - 81).

Le fait que la combinaison du glucagon et de l'adrénaline n'entraîne pas d'effets additifs sur l'activation de l'adényl-cyclase est plutôt en faveur de cette seconde hypothèse (81, 166).

Enfin, sur le myocarde de lapin, ENTMAN et Coll. (79) montrent que le système adényl-cyclase a la propriété d'augmenter la concentration en ions Ca^{++} du réticulum sarcoplasmique.

que, après stimulation par le glucagon. Ceci est retrouvé par NAYLER et Coll. (1970) (212).

Ainsi le glucagon pourrait augmenter la force de contraction du myocarde en accroissant le pool calcique par l'intermédiaire du système de l'adényl-cyclase.

Le mécanisme aujourd'hui entrevu se situe donc au niveau des troponines (fig. 8). Il n'est cependant pas encore démontré.

EN RESUME : L'action du glucagon n'est pas encore bien comprise.

Il est certain que le glucagon n'agit pas en stimulant les récepteur bêta.

Il est certain que le glucagon n'agit pas en libérant in situ les catécholamines.

Une explication est envisagée : action sur l'adényl-cyclase et par l'intermédiaire de celle-ci sur le "pool calcique" du myocarde.

On parvient avec cette théorie dans l'intimité du fonctionnement du couple activation-contraction.

- oOo -

CHAPITRE V : LE GLUCAGON EN CARDIOLOGIE

APPLICATIONS AU CHOC CARDIOGENIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

- oOo -

LE CHOC CARDIOGENIQUE

I - Définition

La notion de choc cardiogène est assez récente.

Ce sont HARRISON, puis BLALOCK qui, les premiers, ont distingué différents types de choc : infectieux, neurogène, cardiogène, ... (116, 31).

Puis, les études hémodynamiques ont montré que les bases étiologiques n'étaient pas suffisantes pour différencier les chocs, et que le choc cardiogénique était plus fréquent qu'on ne le pensait (2, 180).

Le choc cardiogénique est un état de choc, conséquence d'une atteinte cardiaque primitive.

Parmi ces chocs, on peut distinguer les chocs non coronaires et les chocs consécutifs à un infarctus du myocarde, où existe une déchéance soudaine de la fibre myocardique.

II - Pathogénie

- 1) Le principal facteur de cette détresse circulatoire est la chute du débit cardiaque. Mais, l'importance du choc n'est pas toujours en rapport avec la chute du débit. Il faut donc admettre, qu'à côté de ce facteur primordial, interviennent d'autres mécanismes.
La pression artérielle, fonction directe du débit cardiaque et de la réaction vasomotrice, est en règle abaissée (pour la systolique) avec pincement de la différentielle. Et ce fait a défini pendant longtemps l'état de choc.
- 2) a) L'organisme va rapidement réagir à cette chute du débit cardiaque par l'accélération du rythme cardiaque, réflexe visant à réduire à court terme la chute du débit, souvent insuffisant.

b) L'organisme va également répondre par une vasoconstriction généralisée intense afin de maintenir la vascularisation privilégiée du cerveau et du myocarde, aux dépens des tissus périphériques et intra-abdominaux :
 - les signes d'hypovascularisation cutanée et musculaire sont les plus habituels : pâleur et refroidissement des extrémités, sueurs, asthénie et crampes musculaires, marbrures et lividités superficielles.
 - la diminution de la perfusion rénale (par vasoconstriction et chute de la pression artérielle systolique) est responsable d'une baisse de la filtration glomérulaire provoquant l'oligo-anurie.
 - la souffrance hépatique contribue à l'élévation des enzymes sériques et à l'acidose métabolique.Cette vasoconstriction généralisée est sous la dépendance du système nerveux autonome et des catécholamines endogènes.
- c) La baisse du débit cardiaque provoque également un ralentissement circulatoire au niveau des capillaires, source de stase sanguine et donc d'un départ plus

grand d'oxygène vers les tissus.

Il en résulte un taux plus élevé d'hémoglobine réduite ; phénomène se traduisant par la cyanose périphérique.

- 3) A un stade de plus, l'insuffisance d'irrigation des territoires privilégiés apparaît ; signe d'extrême gravité témoignant d'un effondrement du débit cardiaque.

Les troubles de la conscience (somnolence, obnubilation, agitation, amnésie et au maximum coma) affirment la baisse du débit cérébral et l'insuffisance coronarienne fonctionnelle peut, en cas d'infarctus, être responsable d'une extension de la nécrose et d'une insuffisance fonctionnelle du myocarde non atteint.

- 4) Notions de choc réversible et irréversible.

Pour LILLEHEI (165) dans un premier temps la vasoconstriction porte simultanément sur les sphincters artériolaire pré-capillaire et veineux post-capillaire provoquant une anoxie ischémique. La pression capillaire est basse, inférieure à la pression oncotique des protéïnes d'où entrée liquidienne (hypervolémie) : c'est le stade de choc réversible.

Dans un second temps, l'acidose lactique croissante inhibe l'effet vasoconstricteur des catécholamines, et finalement le tonus vasoconstricteur cède, d'abord au niveau du sphincter pré-capillaire, ce qui provoque une stase capillaire. Il en résulte une élévation de la pression capillaire, qui devient supérieure à la pression oncotique des protéïnes, d'où une sortie liquidienne (la volémie diminue) ; cette anoxie de stase correspond au stade de choc irréversible.

III - Choc cardiogénique et Infarctus du Myocarde

A - Fréquence : Circonstances favorisantes

Le choc cardiogénique complique l'évolution précoce, pour certains de 5 à 15 % des infarctus (2, 27, 33, 189) ; pour d'autres (111) de 15 à 20 % des infarctus.

Cette insuffisance circulatoire aigüe apparaît très précocément, dans les premières heures ou les trois premiers jours.

Elle peut être aggravée, voire provoquée, par d'éventuels troubles du rythme (bradycardie extrême ou tachycardie).

Ces troubles rythmiques peuvent être favorisés eux-mêmes par l'hypoxémie, quasi constante dans les infarctus graves (en effet, "l'effet shunt" pulmonaire peut atteindre 25 % du débit cardiaque, même en l'absence de signes patents d'oedème pulmonaire).

B - Pronostic

La gravité du tableau clinique est variable. On note souvent les signes traduisant une insuffisance ventriculaire gauche. Par contre, les signes d'insuffisance ventriculaire droite sont plus rares.

Le pronostic du choc cardiogénique est, néanmoins, toujours très grave. Pour certains (2, 27) plus de 50 % de mortalité ; pour d'autres (189) plus de 60 % ; pour d'autres encore (57, 111, 92) plus de 80 %.

Ces discordances statistiques peuvent s'expliquer par le fait que les limites du choc cardiogénique sont variables suivant les auteurs, certains englobent dans leur étude les hypotensions marquées sans signes patents de choc.

Ce pronostic dépend également du moment où est instauré la thérapeutique : 13 % de mortalité si le traitement débute dans les trois premières heures, 76 % après, selon AGRESS (2).

C - Traitement

Le médicament idéal reste à trouver.

En effet, à la lumière de la pathogénie, ce serait celui qui augmenterait surtout le débit cardiaque par une action inotrope positive, sans augmenter les résistances périphériques et la fréquence cardiaque.

Or, les amines vasopressives n'apportent souvent qu'une amélioration de la pression artérielle, sans modifier, voire en diminuant le débit cardiaque, compromettant ainsi une situation déjà instable.

Seule la méphentermine (non commercialisée en France, commercialisée dans les pays anglo-saxons sous le nom de Wyamine) et l'isoprénaline augmentent le débit cardiaque, la seconde diminuant en plus les résistances périphériques (204).

L'isoprénaline (Isuprel) semble donc l'amine qui se rapproche le plus du médicament idéal, mais elle provoque parfois des arythmies ou une tachycardie pouvant imposer l'arrêt du traitement.

Le glucagon paraît également intéressant dans cette indication car, s'il a une action inotrope positive légèrement inférieure à celle de l'isoprénaline, il ne provoque pas d'arythmies et est peu tachycardisant chez l'homme.

Il faut, cependant, souligner que ces deux médicaments augmentent la consommation en oxygène du myocarde dans un cœur où l'apport d'oxygène est limité par la maladie coronaire.

C'est pourquoi actuellement une nouvelle technique médicale, usant de ballonnets intra-aortiques, vise à augmenter la perfusion coronaire en provoquant une contre-pulsation diastolique (fig. 1).

EN RESUME : Le choc cardiogénique est un diagnostic clinique basé sur :

- la pâleur extrême, parfois cyanique,
- le collapsus tensionnel,
- le refroidissement des extrémités,
- l'oligo-anurie,
- parfois les troubles de la conscience.

Ce syndrome témoigne de la chute grave du débit cardiaque. Dans les cas où celui-ci a pu être mesuré, l'index systolique (volume systolique/m²) tombe au-dessous de 20.

A la période aigüe de l'infarctus du myocarde, le seul diagnostic différentiel important est le syndrome d'hyper-vagotonie plus particulier à l'infarctus postérieur. Ce syndrome beaucoup moins grave réagit vite à des mesures simples (allongement à l'horizontale, atropine, diminution ou arrêt des opiacés, éventuellement médications vasopressives prudentes).

Le choc cardiogénique garde un très mauvais pronostic malgré les progrès de la thérapeutique.

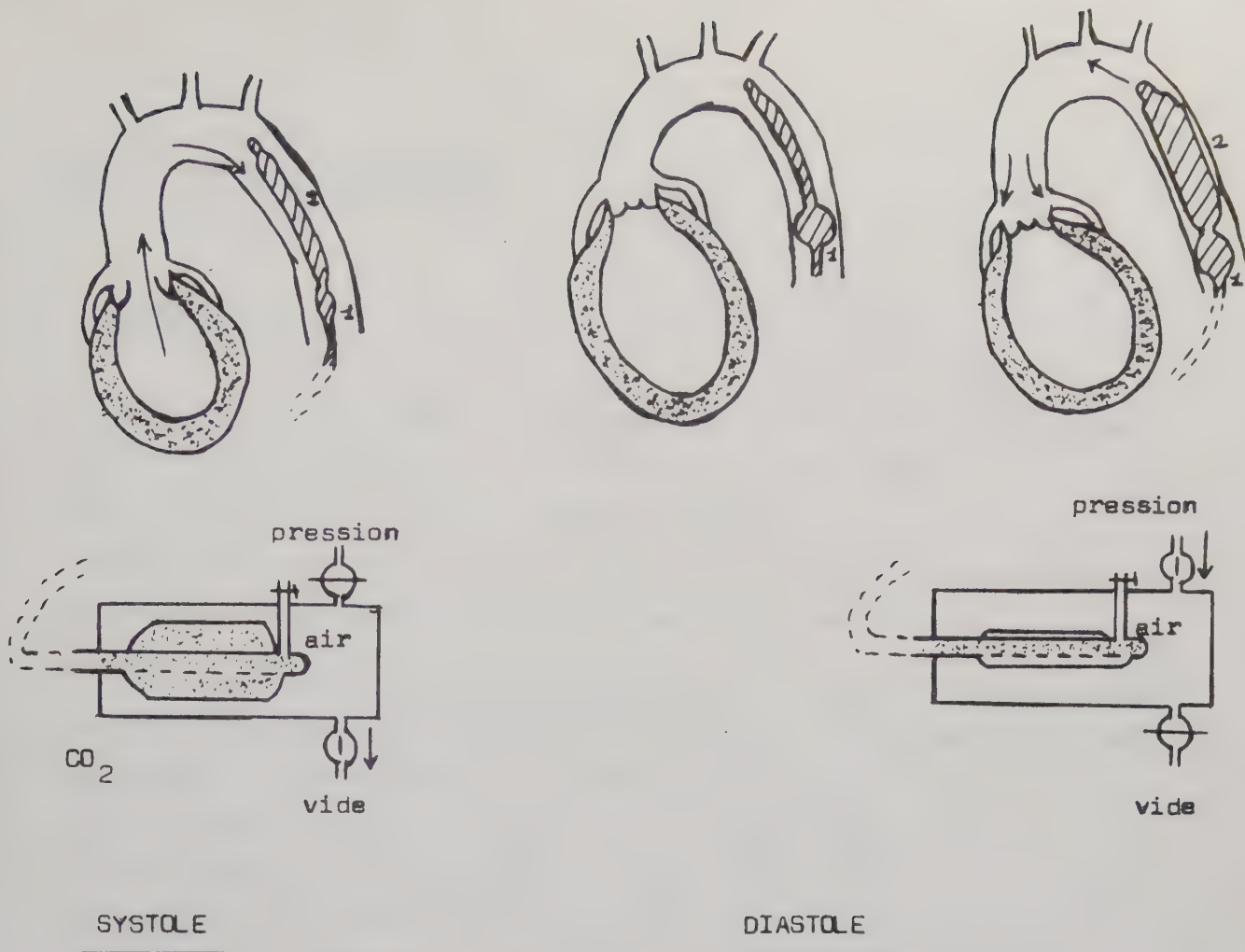


Fig. 1.— Schéma de la contre-pulsion diastolique (selon MEILHAC et coll.) (148), avec le système à double ballonnet intra-aortique de BREGMAN (37).

Pendant la systole, les deux ballonnets (1 et 2) sont dégonflés et le sang éjecté du ventricule gauche passe librement dans l'aorte.

Pendant la diastole, les deux ballonnets sont successivement (1 puis 2) gonflés, déplaçant le sang vers les branches de la crosse aortique et les artères coronaires.

Le but de cette technique est de diminuer le travail du ventricule gauche et d'assurer la perfusion des organes vitaux (cerveau, coeur).

Cette méthode récente pose néanmoins des problèmes techniques. Elle n'est pas encore entrée dans la pratique courante, faisant des médicaments encore l'arme la plus utilisée.

Il a été proposé (195) d'associer le glucagon à cette technique.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 1.

Madame S... est admise à la demande de son médecin traitant (le Docteur VINYES) pour infarctus du myocarde.

Il s'agit d'une patiente âgée de 62 ans.

Depuis une année, elle souffrait de douleurs thoraciques latéralisées gauches, généralement spontanées.

Le 3 Avril 1971, survenue de crises violentes, successives, dont la topographie se modifie, devenant médianes avec des irradiations cervicales et bi-branchiales.

A l'examen lors de l'admission, ce même jour :

- les bruits du coeur sont normaux
- la pression artérielle (P.A.) élevée : 21 - 15 ;
- les pouls périphériques tous perçus ;
- les bases pulmonaires libres.

Sur le cliché du thorax, pris d'urgence au lit, le coeur est légèrement augmenté de volume.

A l'électrocardiogramme (ECG) :

- rythme sinusal à 94/mn
- conduction auriculo-ventriculaire normale,
- onde T diphasique en D_1 , V_L

L'évolution comportera un léger mouvement fébrile, avec normalisation rapide de la P.A. (14-9) et apparition de signes retardés en faveur d'une thrombose coronaire de topographie latérale (images convaincantes en V_7 , V_8) L'élévation de la transaminasémie est confirmatrice (SGOT = 180 u., SGPT = 27 u.).

L'évolution sous traitement (héparine puis phénylindanedione ; carbochromène puis pentaérythrityle) est initialement favo-

nable. L'observation de la patiente permet cependant de suspecter une insuffisance thyroïdienne : le faciès est arrondi, la peau froide et sèche, les cheveux fins avec raréfaction de la pilosité pubienne ; le cholestérol atteint 4,46 g/l.

Le 20 Avril, au 17ème jour de l'hospitalisation, la malade présente un malaise soudain : pâleur, collapsus puis état de mort apparente nécessitant un massage cardiaque externe ; le pouls redevient perceptible.

On peut noter bientôt :

- un état confus, des extrémités froides avec sueurs, un pouls filant à 132/mn, une P.A. maxima vers 9 sans pouvoir préciser la minima.
- Le tracé montre un microvoltage avec extension de la nécrose dans le territoire postérieur (D_3 , aVF).

La patiente est placée sous oxygène et reçoit une perfusion de sérum glucosé isotonique avec métaraminol.

La situation demeurant toujours aussi précaire on essaie de corriger l'état de choc, le rythme rapide contre-indiquant l'isoprénaline, par la cortisone (500 mg en 3 heures) sans effets appréciables.

On décide alors, à la 3ème heure de l'état de choc, de faire l'essai du glucagon :

- 3 mg en injection directe dans la tubulure,
- 3 mg dans le liquide de perfusion, passé en 3 heures et renouvelé une fois,

l'hydrocortisone étant continuée sur la base de 100 mg toutes les heures, en I.V. direct.

On assiste alors au réchauffement des extrémités, au relèvement de la P.A. qui se stabilise à 13-10.

Les bruits du coeur sont, bientôt, aisément perceptibles ; tandis que le pouls redevient normal, vigoureux.

Le lendemain la situation est satisfaisante. L'évolution sera heureuse pendant trois semaines.

Mais le 15 Mai, nouvel épisode de collapsus, une nouvelle

fois en rapport avec l'extension de l'ischémie.
Malgré une brève amélioration sous hydrocortisone et glucagon, à doses plus fortes (respectivement 200 mg I.V. direct et 6 mg en perfusion passée en 3 heures), l'état de choc s'avère rapidement irréversible et la malade décède le 16 Mai.

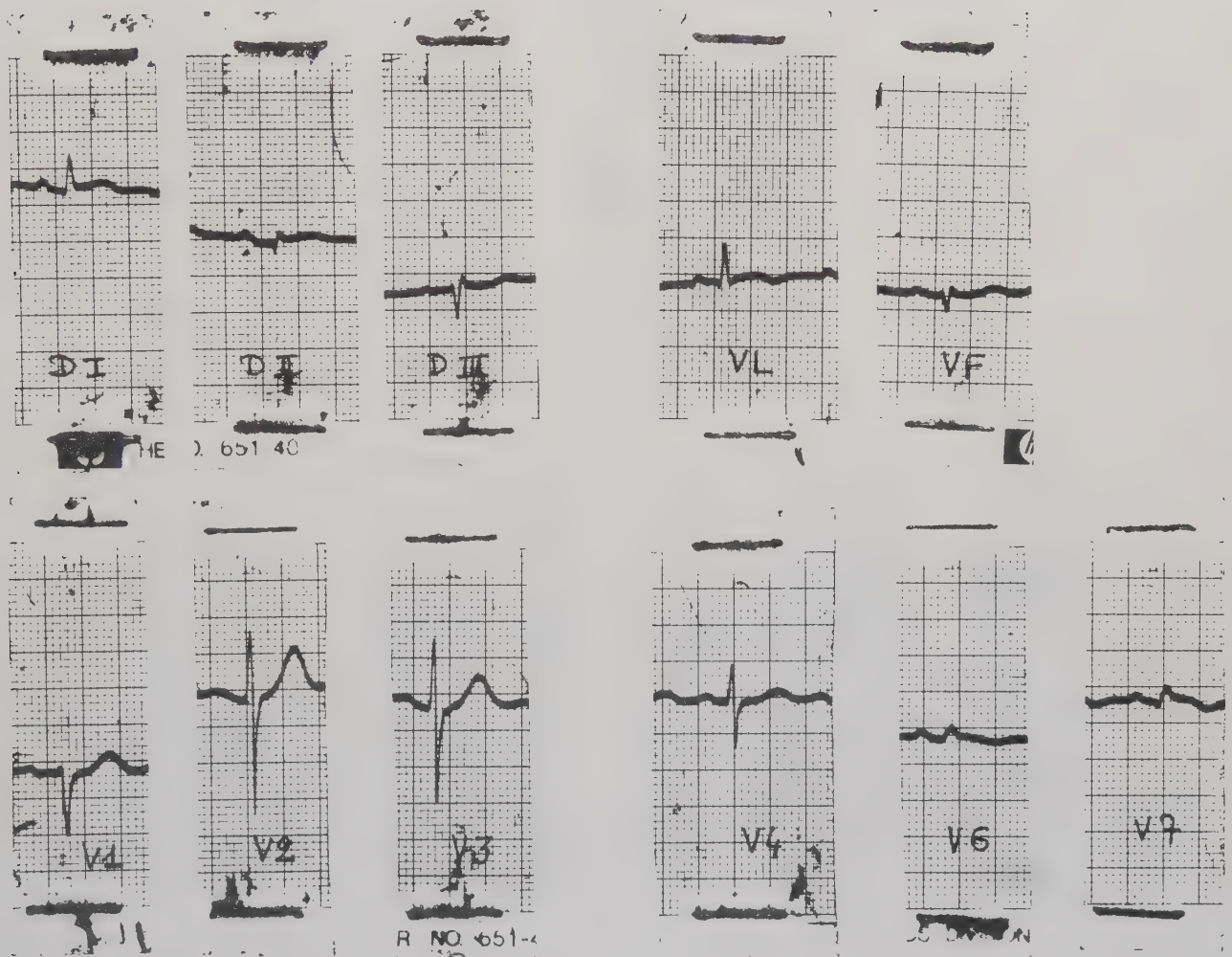
AU TOTAL : Chez une patiente atteinte d'insuffisance thyroïdienne jusqu'alors méconnue, constitution d'un infarctus du myocarde latéral.

Survenue au 17ème et au 42ème jour d'accidents subits à type d'état de choc, paraissant correspondre à une extension du territoire ischémié.

Le premier choc réagit de façon heureuse et même peut-on dire spectaculaire à la perfusion du glucagon, alors qu'avaient échoué les traitements classiques (métaraminol, hydrocortisone) ; l'isoprénaline était contre-indiquée.

Le deuxième épisode s'avère irréversible en dépit d'un traitement comportant à nouveau l'administration de glucagon.

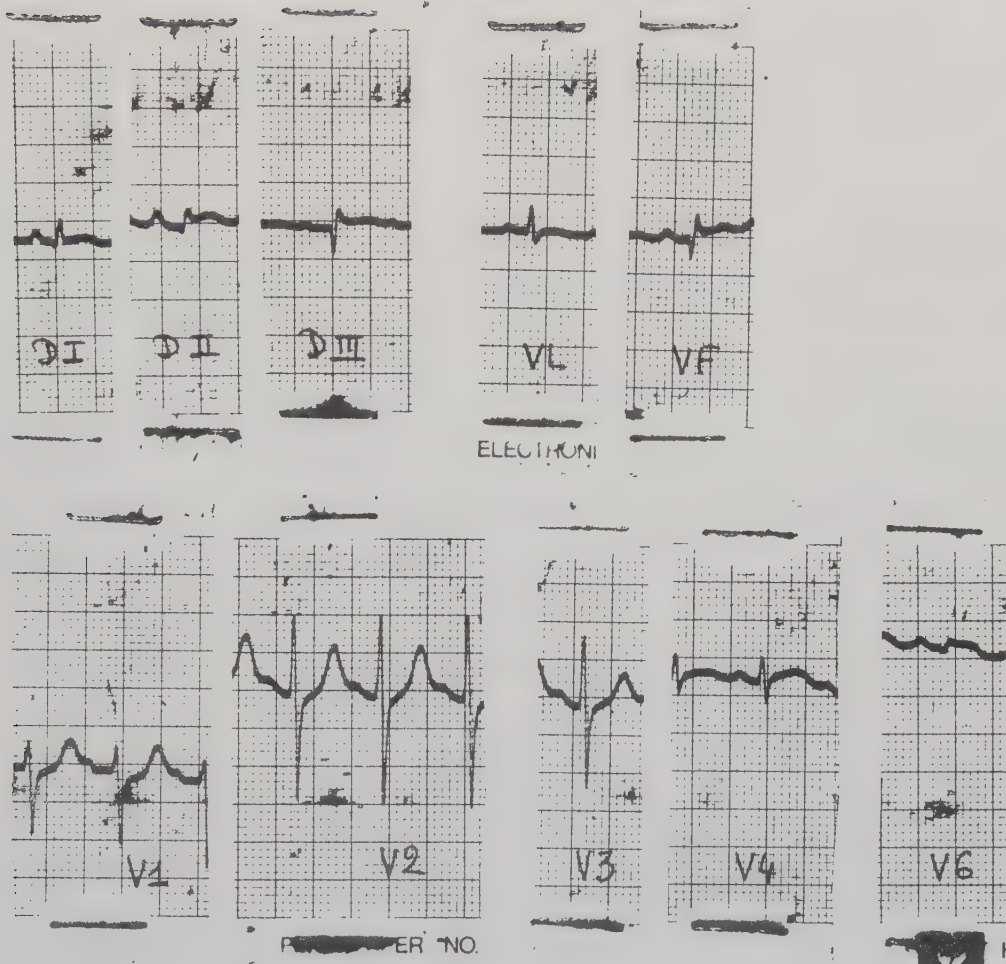
Obs. I - Madame B...



ECG du 4 Avril 1971,

montrant les signes, retardés par rapport à la
douleur, d'ischémie-lésion du territoire latéral.

Obs. I - Madame B...



ECG du 21 Avril 1971

la malade étant en état de choc.

Tachycardie à 130/mn

Extension des signes d'ischémie-lésion au territoire postérieur.

La malade survivra à cette situation précaire (à l'aide d'un traitement comportant le glucagon) et sera levée dix jours plus tard.

Obs.. 1 - Madame B...

Bilan Biologique (4-IV-1971)

V.S. : 15, 36

N.F. : G.R. = 5 025 000	G.B. = 14 200
Hb = 100 %	P.N. = 83 %
VG = 1	M. = 7 %

Urée = 0,29 g/l

K+ = 3,2 mEq/l

Glycémie = 1,10 g/l

R.A. = 23,5 mEq/l

Lipides Totaux = 11 g/l

Cholestérol = 4,46 g/l

Triglycérides = 0,82 g/l (exprimés en tripalmitine)

Uricémie = 61,2 mg/l

Protidogramme : Protides totaux = 75 g/l

Albumine = 53,5 %

Globulines alpha 1 : 5,3 %

" alpha 2 : 10 %

" bêta : 10,5 %

" gamma : 21 %

Rapport Alb. / Glob. = 1,2

Dans les urines :

albumine = 0,12 g/l

glucose = 0

acétone = 0

Culot urinaire banal

Uroculture stérile.

OBSERVATION II

Monsieur V..., 54 ans est adressé par son médecin (le Docteur BODIN), le 1er Octobre 1971 pour un deuxième épisode d'infarctus du myocarde, avec difficultés respiratoires.

En Mai 1968, le patient avait été une première fois hospitalisé dans le Service pour un infarctus myocardique avec tachyarythmie complète et oedème subaigu du poumon.

L'examen clinique avait permis la découverte d'un xanthome achyléen droit et le dosage des constantes lipidiques du sérum avait révélé une grande hypercholestérolémie.

Le diagnostic d'hypercholestérolémie type II, selon la classification de FREDERICKSON, avait donc pu être établi.

Cette nouvelle hospitalisation se place dès le premier examen sous des auspices très sombres :

- douleur thoracique à irradiations bi-brachiale, intense.
- dyspnée permanente majeure. Teint très pâle.
- le choc apexien est étalé, impulsif posant le problème d'une possible ectasie pariétale.
- les bruits du coeur sont rapides et sourds et on entend de façon intermittente un galop présystolique.
- les bases pulmonaires sont encombrées et la pression artérielle (P.A.) est pincée : 9-7.
- la radiographie du thorax montre un coeur modérément augmenté de volume avec image impressionnante d'oedème pulmonaire bilatéral.
- à l'ECG nous notons :
 - . rythme sinusal à 120/mn
 - . conduction auriculo-ventriculaire normale
 - . bloc de branche gauche incomplet
 - . image cicatricielle de l'infarctus antéroseptal ancien
 - . signes majeurs d'ischémie-lésion antérolatérale
 - . nombreuses extrasystoles ventriculaires

- l'élévation des transaminases (SGOT = 109 u.) et de la créatine-kinase (CPK = 155 u.) confirme s'il en était besoin le diagnostic.

L'évolution se fera progressivement vers l'aggravation, malgré toutes les mesures mises en oeuvre (oxygène, diurétiques, digitalisation prudente et surveillée).

Le 4 Octobre, devant un tableau d'oedème pulmonaire subaigu grave avec bigéminisme et état de choc, un traitement par le glucagon est institué :

- 2 mg en I.V. direct
- puis 5 mg dans 100 cc de sérum glucosé isotonique sont passés en 4 heures.

L'hydrocortisone y est associée à faibles doses (25 mg toutes les 3 heures).

Le rythme cardiaque est peu influencé, se ralentit plutôt.

La respiration s'améliore ainsi que la P.A. (10,5-8).

Nous croyons un instant au succès de ce traitement.

Mais, malgré la poursuite du traitement, la mort surviendra le 7 Octobre, à la soixantième heure de l'évolution, en dépit d'une dose totale de glucagon de 25 mg et d'hydrocortisone de 1 g.

AU TOTAL : Deuxième infarctus du myocarde avec insuffisance ventriculaire gauche aigüe, oedème pulmonaire.

Aggravation rapide avec état de choc et troubles de l'excitabilité du myocarde, contre-indiquant l'isoprénaline (isuprel).

Le glucagon, utilisé comme médicament de la dernière chance, paraît avoir légèrement différé l'issue fatale.

Le regret est resté aux observateurs d'avoir employé dans ce cas des doses peut-être un peu timides.

Obs; II - Monsieur V...

Bilan Biologique (2-10-1971)

V.S. : 47, 82

N.F. :	G.R.=4 195 000	G.B.=9 500
	Hb = 84 %	PN = 85 %
	VG = 1	M = 6 %

T.P. = 16 %

Urée = 0,48 g/l

Na⁺ = 137,5 mEq/l

Glycémie = 1,08 g/l

K⁺ = 3,8 mEq/l

R.A. = 22 mEq/l

Ca⁺⁺ = 98 mg/l

Cholestérol total = 3,04 g/l

" estérifié = 2,39 g/l rapport E/T = 79 %

Protidogramme :

protides totaux = 69,5 g/l

albumine = 55 %

globulines alpha 1 = 5 %

globulines alpha 2 = 12 %

globulines bêta = 13,5 %

globulines gamma = 14,5 %

rapport Alb./Glo. = 1,2

Dans les urines :

Albumine = 0

Culot urinaire banal

Sucre = 0

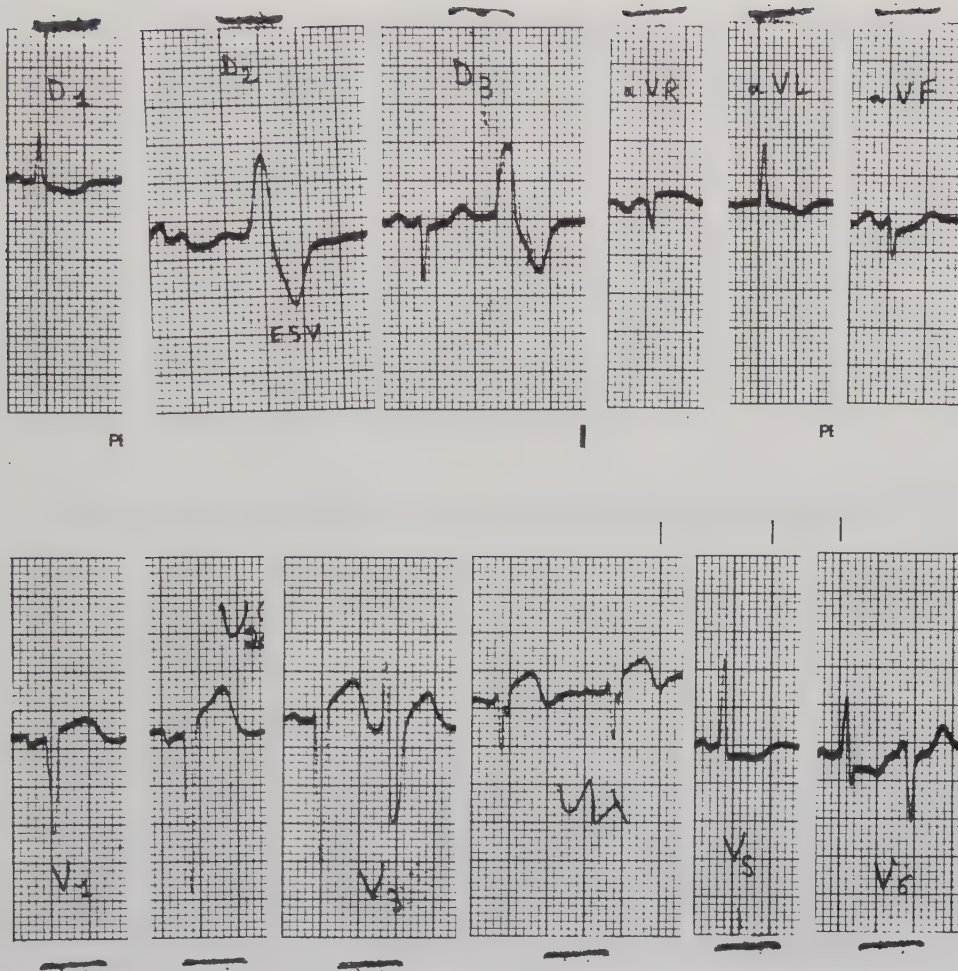
Uroculture stérile

Acétone = 0

Examen des crachats :

révèle protéus, pyocyanique, staphylocoques.

- o -



ECG du 3 Octobre 1971

quatre jours après la douleur, la veille de
l'aggravation avec état de choc.

Rythme sinusal à 100/mn

Assez nombreuses extrasystoles

Cicatrice de l'infarctus antéroseptal, survenu en 1968

Récidive apicale et latérale

DONNEES DE LA LITTERATURE

L'expérimentation encourageante du glucagon sur le coeur sain a amené de nombreux auteurs à l'utiliser en période aigüe d'infarctus du myocarde, malgré l'accroissement de la consommation en oxygène du myocarde qu'il provoque. En effet, toutes les drogues à notre disposition actuellement ont ce défaut et présentent en outre la propriété fâcheuse d'augmenter l'excitabilité du myocarde donc de faire encourir au patient un risque accru de tachycardie et de fibrillation ventriculaires.

I - Glucagon et Infarctus du Myocarde Expérimental

A - Persistance de l'action inotrope positive en cas d'infarctus

PURI et BING (233) créent chez le chien un infarctus du myocarde par ligature des artères circonflexe et interventriculaire antérieure.

Etudiant les effets du glucagon, ils constatent une élévation du débit cardiaque qui s'était abaissé. Tandis que la pression télédiastolique du ventricule gauche qui s'était élevée vient à s'abaisser. Les résistances vasculaires périphériques diminuent, la fréquence s'accroît.

MATLOFF et Coll. provoquent un infarctus avec choc chez le chien, par ligature ou injection de mercure dans les artères coronaires. Utilisant le glucagon, ces auteurs parviennent aux mêmes conclusions : le glucagon relève le débit cardiaque (196).

Le glucagon agit sur les territoires myocardiques demeurés en bon état, augmentant le raccourcissement systolique des fibres musculaires, accroissant ainsi le travail de l'appareil contractile.

Il n'agit, par contre, aucunement sur les fibres subissant

l'ischémie qui continuent à subir l'allongement paradoxal (282, 233).

B - Absence d'arythmies

Bien qu'il détermine une baisse de la kaliémie, d'importance diverse selon les auteurs, le glucagon n'engendre pas d'arythmies.

MATLOFF et Coll. (196) pensent, toutefois, que les zones marginales de l'infarctus peuvent, du fait du glucagon qui augmente la consommation en oxygène du myocarde, devenir plus hypoxiques et de ce fait servir de point de départ à des troubles du rythme sérieux. Ces auteurs ont constaté de tels troubles du rythme mais dans des proportions ne dépassant pas celles des animaux témoins.

LUCCHESI (169) affirme que le glucagon n'augmente pas l'automatisme des territoires ischémiés.

C - Augmentation des besoins en oxygène

Il restait le problème de l'augmentation des besoins en oxygène du myocarde sous glucagon.

Celle-ci est partiellement compensée par la diminution du travail ventriculaire du fait de la baisse des résistances périphériques.

KUMAR, SHARMA et Coll. (134) ont montré récemment (1972) que le glucagon n'augmentait plus la consommation en oxygène du myocarde après création d'un infarctus du myocarde, alors que dans des conditions basales il élevait cette valeur.

PARMLEY et Coll. (195) proposent l'association avec la méthode de contreimpulsion diastolique afin d'augmenter la perfusion coronaire ; le glucagon permettant le maintien d'un débit cardiaque suffisant ce qui est nécessaire à l'efficacité de la technique de contreimpulsion.

II - Influence du Glucagon sur l'Hémodynamique chez l'Homme Atteint d'Infarctus Sans Choc

GAVRILESCO et Coll. (98) constatent chez 15 patients présentant un infarctus du myocarde aigu, dans les 2/3 des cas des signes hémodynamiques de défaillances du coeur bien améliorés par le glucagon. En effet, l'index cardiaque et la teneur en O_2 du sang du ventricule droit augmentent, tandis que la pression télédiastolique du ventricule droit et les résistances périphériques diminuent.

WAREMBOURG et Coll. (303) sur 6 malades atteints d'infarctus notent une augmentation de 32 % de l'index cardiaque et 38 % de l'index systolique après glucagon ; sans modifications significatives de la fréquence cardiaque ni de la pression artérielle systémique ; et alors que les résistances périphériques diminuent de 28 %.

MURTRAGH (211) et DIAMOND (67) font les mêmes constatations.

FOUCAULT et Coll., cités par WAREMBOURG (303) n'observent qu'un accroissement de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, sans modifications du débit cardiaque ni des résistances systémiques.

WILLIAMS (309, 310) remarque une assez grande variabilité de la réponse au glucagon sans rapport avec la durée ou la sévérité de la cardiopathie.

GOLDSCHLAGER (106) constate une augmentation du flux sanguin coronaire parallèle à l'accroissement de la consommation en O_2 du myocarde.

III - Glucagon et Choc Cardiogénique de l'Infarctus du Myocarde

A - Les résultats obtenus au cours du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde reposent sur des séries encore peu étendues.

VANDERARK et REYNOLDS (295) sur 16 cas de choc remarquent une amélioration manifeste chez 12 d'entre eux.

EDDY et Coll. (71) obtiennent un bon résultat dans 3 cas sur 6 ; et dans 2 de ces 3 cas alors que le traitement classique avait échoué (isoprénaline, norépinéphrine).

DIAMOND et Coll. (67, 68) notent une excellente efficacité dans leurs 2 cas traités. Les 2 patients furent sauvés.

ROBERT et HUMAIR (239) dans 9 cas de choc de l'infarctus du myocarde enregistrent 2 échecs et 7 bons résultats.

LVOFF et WILCKEN (176) sur 15 cas ont obtenu 9 échecs et 6 bonnes réponses dont une après échec de l'isoprénaline + métaraminol.

WAREMBOURG et Coll. (303) dans une récapitulation récente de 18 cas enregistrent 12 succès.

Nous-mêmes, ayant recouru au glucagon en 3 occasions, n'avons obtenu qu'un bon résultat. Mais il faut souligner la particulière gravité de la situation lors de nos 2 échecs. Il s'agissait de récidives d'infarctus dans les deux cas, l'une précoce 17 jours après le premier épisode, l'autre tardive 3 ans après le premier épisode.

L'état de choc était sévère puisque nous notions dans les deux cas des signes en rapport avec le déficit de la vascularisation cérébrale.

Enfin, le terrain myxoedémateux de notre premier sujet et l'insuffisance cardiaque aiguë avec troubles du rythme grave de notre deuxième sujet étaient des facteurs aggravants de fâcheux pronostic.

B - Problème d'une posologie suffisante

Peut-être nos doses utilisées n'étaient-elles pas assez fortes ? (2 mg I.V. direct puis 1 mg/h en perfusion).

La majorité des auteurs utilisent de plus fortes doses.

ROBERT et HUMAIR font une dose initiale de 5 mg en I.V.

direct suivie d'une perfusion de 2 mg/h.

LVOFF et WILCKEN perfusent 5 mg/h et augmentent dans les cas résistants à 10 mg/h et même dans une de leurs observations à 15 mg/h pendant de courtes périodes.

EDDY injecte 3 mg I.V. direct et perfuse 5 mg/h.

WAREMBOURG préfère les injections I.V. directes répétées toutes les 30 mn de 2 mg au moins de glucagon.

Il ressort des expériences de PURI et BING chez l'animal (232) que les résultats obtenus en perfusion ou en injection directe sont superposables.

Mais pour WAREMBOURG la perfusion continue expose à une sous-estimation des doses efficaces.

La durée du traitement ne saurait être codifiée dans une situation aussi dramatique. Selon WAREMBOURG et BERTRAND le traitement doit être poursuivi plusieurs jours consécutifs. LVOFF l'a utilisé dans un cas plus d'une semaine.

C - En rassemblant les données de la littérature un bon résultat a été obtenu dans 43 cas sur 69 (62 %) et dans quelques uns alors que le traitement classique avait échoué.

Ceci est donc encourageant dans cette complication de l'infarctus du myocarde dont le pronostic reste déplorable, avec un taux de mortalité extrêmement élevé.

IV - Effets Secondaires

L'hyperglycémie et l'hypokaliémie transitoires constatées demeurent asymptomatiques et si le patient est diabétique une réadaptation des doses d'insuline réduira la flèche sans atténuer les effets tonocardiaques.

Par ailleurs, l'effet insulinogène du glucagon pourrait pallier le déficit en insuline fréquent dans le choc cardiogénique (TAYLOR) (281).

Les troubles digestifs, à type de nausées et vomissements, imposent rarement l'arrêt du traitement.

Fonction des doses utilisées, nous n'avons pas eu à les déplorer, mais ils sont fréquents après une dose de 5 mg et constante chez les malades de PARMLEY qui reçoivent 30 mg en moyenne en 15 mn dans d'autres indications.

Ils cèdent en règle aux antiémétiques classiques et spontanément dans les minutes qui suivent l'arrêt du traitement. Une bonne précaution est d'injecter un antiémétique en association au glucagon.

Des palpitations avec rougeur de la face ont été signalés dans un cas de LINHART et Coll. (166).

Le fait le plus important, surtout dans cette indication, est que la très grande majorité des auteurs s'accorde à dire que le glucagon n'augmente pas l'excitabilité du myocarde ; immense avantage par rapport aux autres tonicardiaques que nous possédons.

Nous ne pouvons que confirmer ce fait. WAREMBOURG n'a observé que 4 fois des extrasystoles isolées sans gravité (303). PARMLEY en rapporte dans un cas également (223).

Pour ROBERT et HUMAIR le glucagon aurait même parfois un effet antiarythmique (disparition d'extrasystoles ventriculaires ; rétablissement en rythme sinusal de tachycardie supraventriculaire ; correction de bloc atrioventriculaire du 1er degré). Cet effet leur paraît lié à l'action inotrope positive du produit (239), tandis que LUDERITZ (171) l'attribue à un allongement de la période réfractaire sous glucagon.

Enfin il a été signalé (131) une potentialisation par le glucagon de l'action hypoprothrombinémique des anticoagulants type coumarinique.

La seule contre-indication véritable à l'emploi du glucagon est le phéochromocytome car il y a risque de poussée hypertensive.

EN RESUME

Le choc cardiogénique survenant à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde reste une complication dramatique dont le pronostic est fatal dans la majorité des cas.

Le choc cardiogénique est dû à la baisse brutale du débit cardiaque et à des phénomènes réflexes périphériques : vasoconstriction cutanée, musculaire, splanchnique.

Ces phénomènes périphériques sont majorés par l'anoxie tissulaire et l'acidose lactique consécutive.

Il n'y a pas, à l'heure présente, de traitement satisfaisant du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde.

Les deux tentatives les plus intéressantes de ces dernières années sont :

- la contrepulsion diastolique par ballonnet intra-aortique
- le glucagon.

Le glucagon utilisé par nous mêmes en trois occasions a permis un succès dans une situation jugée désespérée et connu deux échecs.

Une forte posologie semble nécessaire : certains échecs pourraient s'expliquer du fait de la timidité des doses employées. Le travail le plus important réalisé en France (1973) fait état de 12 succès sur 18 cas.

L'unanimité n'est cependant pas encore faite quant à l'intérêt de ce médicament dont l'emploi demeure quelque peu controversé dans cette indication.

- oOo -

CHAPITRE VI : LE GLUCAGON EN CARDIOLOGIE

AUTRES INDICATIONS

- oOo -

INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGUE OU SUBAIGUE IRREDUCTIBLE
INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE REFRACTAIRE

Observations

Observation n° 1

Monsieur L..., 60 ans, goutteux, diabétique connu depuis 8 ans, est adressé une nouvelle fois par son médecin (le Docteur Chéron) dans le Service le 13 Mars 1972 pour une insuffisance cardiaque grave.

Ce patient, coronarien connu, avait présenté deux épisodes d'oedème aigu du poumon, le dernier datant du 26 Août 1971, et depuis il présentait une dyspnée permanente avec de fréquentes crises angineuses le rendant pratiquement grabataire.

A l'examen d'entrée nous notons les signes cliniques d'insuffisance cardiaque et d'artérite jambière bilatérale. Tandis que la radiographie révèle un très gros coeur avec une hypervascularisation pulmonaire.

L'ECG confirme l'hypertrophie biventriculaire et dénonce un

infarctus antéroseptal ancien. Le rythme est sinusal, à 95 b/mn avec un allongement modéré de l'espace P-R.

L'évolution sera caractérisée, après une brève amélioration initiale sous traitement classique, par un état de malaise. A ce moment on observe conjointement les signes majeurs d'asystolie et l'ébauche d'un collapsus avec troubles de la conscience :

- le patient est d'une pâleur marmoréenne, avec des sueurs, un pouls à peine perceptible, un refroidissement des extrémités. La pression artérielle (P.A.) est imprenable. L'impression recueillie est celle d'une situation préagonique.
- on n'observe aucune réaction aux thérapeutiques conventionnelles (cédilanide, hydrocortisone, isoprénaline).

C'est alors que l'on tente d'utiliser le glucagon, comme médicament de la dernière chance :

- . injection intraveineuse (I.V.) directe (2 mg) sous couvert de métoclopramide (Primpéran).
- . mise en route d'une perfusion : 1 mg/h.

Sous l'influence de ce traitement on observe, avec étonnement il faut le dire :

- la recoloration des téguments,
- le retour de la conscience,
- le rétablissement de la P.A.,
- un bien meilleur confort respiratoire,
- le rétablissement de la diurèse.

Quelques heures après le début du traitement, le patient peut avoir une conversation avec sa famille et peut commencer à s'alimenter.

Le lendemain Monsieur L..., est estimé "sauvé" par son entourage. L'aspect général est bon ; le patient demande à se lever. Il plaisante avec son voisin de chambre.

Objectivement nous notons la disparition du bruit de galop.

Au bout de 15 jours de perfusions permanentes, on tente l'arrêt du traitement.

Malheureusement, d'heure en heure la situation va s'aggraver :

- disconfort respiratoire,
- baisse de la P.A.,
- diminution de la diurèse,
- pâleur,
- obnubilation,

18 heures après la cessation du glucagon la situation est de nouveau très grave.

On reprend alors le traitement par le glucagon aux mêmes doses, avec la même action spectaculaire.

Une deuxième tentative de "sevrage" aboutira au même phénomène, obligeant à nouveau à la reprise du glucagon.

Huit jours plus tard, et, malgré une augmentation de la posologie, on assiste à l'aggravation progressive de l'insuffisance cardiaque, et le patient meurt dans un tableau de collapsus irréductible.

AU TOTAL : Cardiopathie ischémique survenue chez un sujet âgé de 60 ans, atteint de diabète.

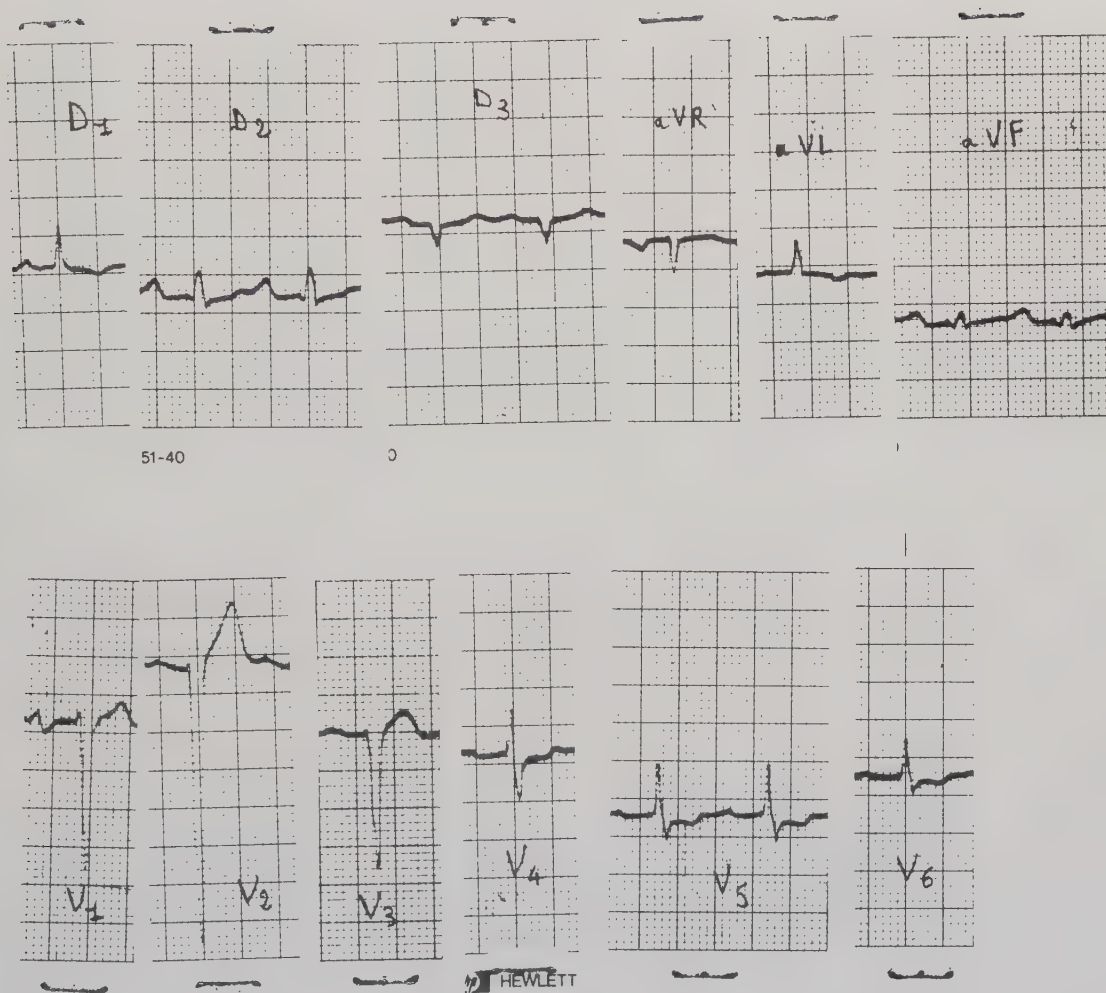
Insuffisance cardiaque subaiguë gravissime, résistant à toutes les thérapeutiques classiques (digitaliques, diurétiques, vaso-presseurs, isoprénaline).

Il y a conjonction d'un oedème subaigu du pøumon et d'un collapsus, témoignant d'une asystolie avec réduction extrême du débit cardiaque.

Dans cette situation désespérée le glucagon fait figure de "médicament miracle" : en moins de 24 H on assiste à la guérison de l'oedème pulmonaire et de l'état de collapsus.

Malheureusement le malade semble désormais "glucagon dépendant" et ce médicament épuisera à la longue ses effets heureux. La mort survient au 25ème jour.

Il est à noter que le traitement par le glucagon n'a pas aggravé le diabète de Monsieur L... (diabète traité par 4 injections quotidiennes de 5 u. d'insuline ordinaire).



ECG du 14 - 3 - 1972

Rythme sinusal à 100/mn

Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré

Hypertrophie bi-auriculaire

Hypertrophie bi-ventriculaire

Cicatrice d'un infarctus antéro-septal

Ischémie sous-épicaudique latérale

Obs. n° 1 - Monsieur L...

Bilan Biologique (14-3-72)

V.S. = 1 - 3

N.F. = G.R. = 5 480 000

Hb = 98 %

VG = 0,89

G.B. = 8 000

PN = 70 %

L = 22 %

M = 2 %

T.P. = 34 %

Urée = 0,70 g/l

Na⁺ = 140,5 mEq/l

K⁺ = 4,8 mEq/l

R.A. = 23,5 mEq/l

Glycémies fractionnées

7H30 = 0,82 g/l

9H30 = 1,76 g/l

17H30 = 1,96 g/l

Lipides Totaux = 5,9 g/l

Cholestérol = 2,20 g/l

Triglycérides = 0,84 g/l

Uricémie = 154 mg/l

S.G.O.T. = 50 mU/ml

Protéïnogramme : Protides Totaux = 73 g/l

Albumine = 58 %

Globulines alpha 1 = 5 %

" alpha 2 = 9 %

" béta = 13 %

" gamma = 15 %

Rapport Alb.Glob. = 1,4

Dans les urines :

Albumine = 0,13 g/l

Glycosurie intermittente

Acétone = 0

Culot urinaire banal

Bactériologie stérile

Observation n° 2

Soeur P..., 58 ans, a été hospitalisée à plusieurs reprises dans le Service pour une myocardiopathie primitive.

La première hospitalisation en Décembre 1971 avait pour but de traiter une défaillance ventriculaire gauche aigüe.

A la seconde hospitalisation, en Mars 1972, il s'agissait de rééquilibrer le traitement avec un minimum de digitaliques devant l'apparition de troubles de la conduction (bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré et bloc de branche gauche incomplet). Soeur P... quittait le Service dans un relatif bon confort, avec un traitement essentiellement diurétique.

Le 1er Septembre 1972, soeur P... nous est réadressée par son Médecin traitant (le Docteur Pellerin) pour une nouvelle poussée d'asystolie.

A l'examen d'entrée :

- le coeur est rapide avec bruit de galop, les bases pulmonaires sont encombrées. La pression artérielle (P.A.) est à 11-8.
- à la radiographie du thorax le coeur est considérablement augmenté de volume avec stase pulmonaire.
- l'ECG révèle un rythme sinusal à 110/mn avec bloc de branche gauche et espace P-R limité. Il confirme l'hypertrophie à prédominance gauche.

Le réajustement du traitement améliore momentanément la malade.

Mais le 18 Septembre nouvelle brutale défaillance avec rapidement constitution d'un état de choc, la P.A. est imprenable. La malade, très pâle, semble indifférente à sa tragique situation. l'ECG est peu modifié.

Une réanimation intensive (oxygène, hydrocortisone, isoprénaline) rétablit en 2 heures une P.A. maxima à 7 avec recoloration des extrémités.

Toutefois l'absence de reprise de la diurèse et une nouvelle baisse de la P.A. nous incitent à remplacer l'isoprénaline

par le glucagon (2 mg en I.V. direct suivi d'une perfusion de 1 mg par heure) sans plus de résultats.

Le collapsus est alors traité par isoprénaline ($\frac{1}{2}$ mg/h)+ glucagon (1 mg/h). Ce double traitement rétablit la situation en trois heures avec P.A. à 12-9, bon aspect, petite diurèse. La malade se sent mieux, accepte même le repas léger qu'on lui propose. Mais elle présentera un arrêt circulatoire aigu 20 H plus tard, irrémédiable.

AU TOTAL : Insuffisance cardiaque aigüe avec état de choc, terme ultime d'une cardiomyopathie primitive.

Echec de l'isoprénaline et du glucagon isolés.

Nette amélioration mais brève par leur association.

Il est difficile dans ce cas de dire si la thérapeutique par le glucagon a été authentiquement efficace.

Obs. n° 2 - Soeur P...

Bilan Biologique (2-9-72)

V.S. = 5 - 15

N.F.	=	G.R.	=	4 580 000	G.B.	=	8 600
		Hb	=	86 %	PN	=	78 %
		VG	=	0,94	M	=	8 %

T.P. = 66 %

Urée = 0,42 g/l

Na⁺ = 132,5 mEq/l

K⁺ = 3,3 mEq/l

Glycémie = 1,10 g/l

Cl⁻ = 91 mEq/l

R.A. = 25,5 mEq/l

Protides Totaux : 63 g/l

Albumine : 46 %

Globulines alpha 1 : 7 %

Rapport Alb./Glob. = 0,85

" alpha 2 : 14 %

" béta : 18 %

" gamma : 15 %

Lipides Totaux = 7,70 g/l

Cholestérol = 1,75 g/l

Triglycérides = 0,74 g/l

Dans les urines :

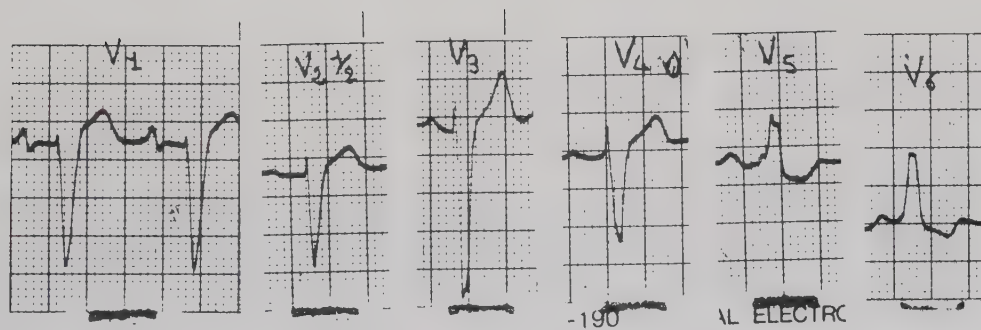
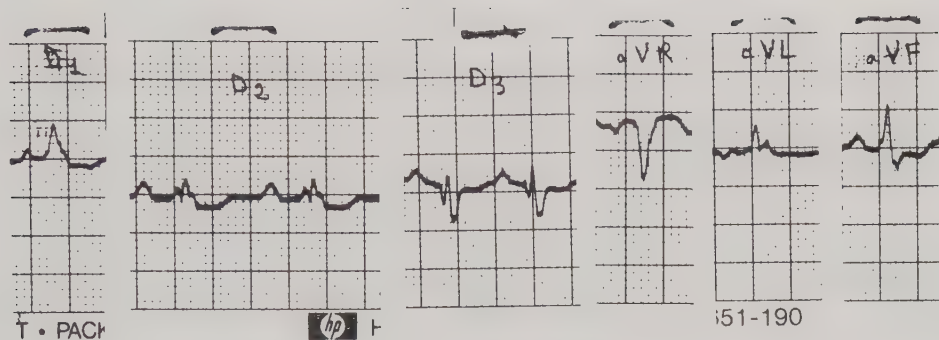
Albumine = 1,20 g/l

Sucre = 0

Acétone = 0

Culot urinaire : quelques cristaux d'urates

Bactériologie stérile.



ECG du 5 Septembre 1972

Rythme sinusal à 90/mn

Bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré

Bloc de branche gauche

Hypertrophie auriculaire gauche

Hypertrophie ventriculaire gauche

DONNEES de la LITTERATURE

Les résultats dans ce domaine sont très inégaux.

A - Données de l'expérimentation

GOLD et Coll. (105) ont montré sur le muscle papillaire de chat que le glucagon n'avait pas d'effet inotrope et n'augmentait pas l'adényl-cyclase myocardique quand ces muscles papillaires provenaient d'animaux en insuffisance cardiaque chronique alors que ces effets sont constatés lorsqu'ils provenaient d'animaux sains.

Ces résultats sont confirmés par certains auteurs (108, 82).

Par contre, plus récemment, STRAUER (268) constate sur des muscles papillaires provenant de patients en insuffisance cardiaque chronique un effet inotrope positif net du glucagon.

Cette action inotrope positive est également retrouvée par NOBEL-ALLEN et Coll. (1973) sur le coeur "in situ" de chats. Cette action est aussi puissante chez les animaux en insuffisance cardiaque chronique que chez les animaux témoins.

Et l'intensité de cette action est en règle supérieure à celle de l'isoprénaline (214).

B - En clinique humaine

En clinique les résultats obtenus sont le plus souvent favorables à cette thérapeutique.

BROGAN et Coll. (39) obtiennent des résultats satisfaisants dans 4 cas d'insuffisance cardiaque rebelle aux digitaliques, avec des doses variant de 2 à 4 mg/h pendant une durée de 10 jours en moyenne.

Il s'agissait de 2 cas d'insuffisance cardiaque chronique (I.C.C.) et de 2 cas d'I.C. subaigüe.

Les résultats enregistrés par NORD et Coll. (215) sont moins encourageants.

En effet parmi leur 4 malades souffrant d'I.C. subaigüe irréductible aux agents traditionnels, un seul sera amélioré, la condition des 3 autres restant inchangée. Sur leurs 8 cas d'I.C.C., ils notent 3 aggravations, 2 bons résultats et 3 états stationnaires.

LVOFF et WILCKEN (176) observent 8 améliorations sur 12 cas d'I.C.C. devenus rebelles aux armes habituelles. Trois de ces cas étaient d'une extrême gravité, avec état de choc. Les doses utilisées sont les mêmes que celles employées dans le choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde (5 mg/h) et, comme dans cette indication, sans provoquer d'arythmies.

Dans deux observations un hémibloc gauche fut même corrigé, mais sans qu'on puisse l'attribuer de façon certaine au glucagon.

ROBERT et HUMAIR, avec une dose de charge de 5 mg puis une perfusion de 2 mg/h, notent une amélioration dans leurs 13 cas d'IC. gauche aigüe avec troubles du rythme contre-indiquant la digitaline (239).

WAREMBOURG et Coll. (303) obtiennent également 2 résultats excellents chez 2 patients au stade aigu d'un infarctus du myocarde présentant une insuffisance ventriculaire gauche aigüe, avec extrasystoles ventriculaires polymorphes sous traitement classique.

Tout récemment TIMMIS et Coll. (284) rapportent un bon résultat avec le glucagon en perfusion dans leurs 6 cas d'insuffisance cardiaque chronique réfractaire aux autres médications.

Il est possible de trouver quelques explications aux discordances entre les études expérimentales et cliniques : Le muscle papillaire n'est pas entièrement représentatif de la fonction de l'ensemble du myocarde qui peut posséder plus de cellules capables de répondre au glucagon. De plus les résultats obtenus sur les préparations isolées

chronique réfractaire au traitement habituel.

Mais il est bien évident qu'on ne peut considérer le glucagon à l'heure présente que en tant que médicament constituant une dernière ressource.

Il est possible que l'avenir permette de mieux comprendre quelles sont les circonstances cliniques et biologiques où le glucagon a des chances d'agir.

C - L'association Isoprénaline - Glucagon mérite une mention Particulière.

POLUMBO et Coll. (228) ont en effet montré chez 9 de leurs 13 patients hospitalisés pour des cardiopathies diverses, 10 étant en insuffisance cardiaque, que l'augmentation du débit cardiaque sous l'effet de l'association des 2 drogues était supérieure à celle obtenue avec chaque drogue isolée;

Dans notre deuxième observation cette association paraît avoir donné un dernier sursaut au myocarde totalement déficient de notre patiente alors que chaque drogue séparée avait été inefficace.

Mais elle était malheureusement certainement arrivée au stade ultime de sa maladie.

Cette association Isuprel - Glucagon permettrait notamment de diminuer les doses de chaque produit, évitant ainsi leurs effets secondaires quelques fois gênants, ceux de l'isoprénaline en particulier.

SYNDROME DE BAS DEBIT CARDIAQUE DANS LES SUITES IMMEDIATES DE LA CHIRURGIE CARDIAQUE POUR REMPLACEMENTS VALVULAIRES

PARMLEY et Coll. (221) administrent à 16 malades des perfusions de glucagon au lendemain d'une intervention réalisée pour valvulopathie à un stade évolué (classe III ou IV). Ils notent dans tous les cas une amélioration de l'index cardiaque et de la pression artérielle. Appliquant ce traitement à 2 patients en bas débit, ils obtiennent un bon résultat.

LINHART et Coll. (166) ont rapporté également un succès du glucagon dans un cas de "low output syndrome" après la pose d'une double prothèse valvulaire aortique et mitrale. La pression artérielle qui se maintenait difficilement à 8-6 à l'arrêt de la circulation extra-corporelle, s'élève à 11-8, deux minutes après une injection unique de 5 mg de glucagon et se maintient sans nouvel incident les jours suivants.

Plus récemment LVOFF et WILCKEN (176) enregistrent 6 résultats satisfaisants sur 11 patients opérés.

Les séries d'études sont encore trop courtes pour se faire une opinion valable, mais cette situation semble une indication intéressante du glucagon (296) ; d'autant, comme le souligne PARMLEY, que ces patients sont souvent digitalisés et qu'ils présentent de fréquents troubles du rythme, beaucoup plus rares après l'emploi du glucagon.

De fortes doses peuvent être utilisées (jusqu'à 30 à 40 mg en 15 mn dans un cas de PARMLEY) sans provoquer de nausées et vomissements chez ces malades anesthésiés.

SURDOSAGE DIGITALIQUE

I - Glucagon et Arythmies Digitalo-Induites

Au cours d'utilisation du glucagon en association avec les digitaliques, de nombreux auteurs avaient remarqué que non seulement le glucagon ne majorait pas les arythmies induites par la digitaline, mais souvent il les faisait disparaître.

A - Expérimentation

COHN, AGMON et GAMBLE (53) se sont livrés à une expérimentation minutieuse sur 36 chiens.

Etudiant les effets du glucagon sur l'automaticité ventriculaire du coeur digitalé, ils n'observent pas de changement dans 6 cas, une diminution de l'automaticité dans 4 cas, une aggravation dans un cas.

A l'aide d'injections d'ouabaïne, ils provoquent sur la plupart des animaux l'apparition d'extrasystoles ventriculaires polymorphes ou de tachycardies ventriculaires et dans deux cas un rythme jonctionnel avec dissociation auriculo-ventriculaire.

Le glucagon injecté 20 minutes après l'apparition de l'arythmie abolit celle-ci dans 26 cas sur 36, soit 72 % des cas.

Cet effet est précoce, 30 secondes à 2 minutes après l'injection, et est contemporain d'une forte tachycardie sinusale et de l'hyperkaliémie initiale transitoire provoquées par le glucagon.

Il dure en moyenne 10 minutes.

Il n'y a pas de corrélation entre l'effet du glucagon et la dose d'ouabaïne injectée. Cette efficacité ne dépend pas non plus du temps écoulé entre l'injection d'ouabaïne et celle de glucagon.

Au terme de cette étude les auteurs concluent que l'action anti-arythmique du glucagon dépend peu de son influence sur l'automaticité ventriculaire mais plutôt de l'accélération de l'activité sinusale ainsi que de l'amélioration de la conduction auriculo-ventriculaire qu'il provoque, supplantant ainsi le rythme ectopique.

L'hyperkaliémie passagère pourrait également contribuer à cette action anti-arythmique.

B - Clinique

LVOFF et WILCKEN (176) se fondant sur l'amélioration de la conduction auriculo-ventriculaire sous glucagon constatée chez le chien (273), utilisent le glucagon dans 2 cas de bradyarythmie induite par la digitaline et n'obtiennent pas, à l'encontre de l'expérimentation de COHN, de résultats probants.

Confrontant leurs résultats avec ceux de COHN, ils expliquent leurs échec par le fait que l'action chronotrope du glucagon est beaucoup plus faible chez l'homme que chez l'animal.

Il faut rappeler toutefois que ROBERT et HUMAIR (239) dans d'autres circonstances (en dehors d'intoxication digitale) ont observé, chez l'homme, un effet anti-arythmique du glucagon alors qu'il n'y avait pas eu d'accélération du rythme cardiaque. Ils attribuaient cet effet à l'action inotrope positive du médicament.

Il semble donc, d'après ces études préliminaires, que l'action du glucagon soit moins efficace chez l'homme que chez l'animal.

Vu l'important arsenal thérapeutique dont nous disposons, l'utilisation du glucagon en matières de troubles du rythme digitalo-induits semble réservée aux cas où ces troubles surviennent pour de faibles doses de digitaliques, sur un coeur encore très hyposystolique (les autres anti-arythmiques étant inotropes négatifs).

II - Glucagon et Aggravation de l'Insuffisance Cardiaque sous Digitaline

Dans certains cas le surdosage digitalique se manifeste par l'aggravation de l'insuffisance cardiaque traitée, avec ou sans troubles du rythme.

Cette situation, rare il est vrai, semble une indication préférentielle à l'emploi du glucagon.

En effet, les antiarythmiques ont tous une action dépressive sur le myocarde. Il y a danger à utiliser l'isoprénaline sur un coeur trop digitalé. Et, comme nous l'avons vu, le glucagon reste actif en présence de digitale, sans accentuer d'éventuels troubles du rythme.

NORD et WILLIAMS obtiennent 2 bons résultats sur leurs deux cas (215) et ROBERT enregistre également un succès (239).

III - Le Glucagon ne semble pas un médicament à employer dans l'intoxication digitalique massive volontaire.

INSUFFISANCE CARDIAQUE SUBAIGUE DES BETA-BLOQUANTS

I - Les Risques de la Médication Béta-Bloquante

L'introduction en thérapeutique d'inhibiteurs béta-adrénergiques a apporté beaucoup d'espoir dans le traitement de l'angine de poitrine (en diminuant le travail cardiaque et la consommation en oxygène du myocarde), et dans certains troubles du rythme essentiellement supraventriculaires (par leur pouvoir de diminuer l'excitabilité et de freiner la conduction).

Malheureusement leur emploi s'est trouvé limité par leur action dépressive sur le myocarde, d'autant que les premiers produits y associaient un effet dépresseur direct sur la fibre myocardique (effet stabilisant de membrane dit "quinidine-like" correspondant à un pouvoir anesthésique local).

On a donc vu apparaître une nouvelle pathologie iatrogène sous la forme d'insuffisance cardiaque plus ou moins aiguë chez les sujets surdosés (274, 80).

Leur utilisation chez des patients à coeur sain pour des palpitations risque également, en supprimant la mise en jeu des processus correcteurs adrénnergiques lors d'un déséquilibre circulatoire ou lors d'un stress, d'avoir de graves conséquences.

Ainsi, cette observation de MONSALLIER et Coll. (202) où une jeune femme de 25 ans, traitée par le pindolol (Visken) : 6c. en 3 jours, présente un oedème aigu du poumon gravissime au cours d'un apport liquidien post-opératoire, apport donné en raison d'une chute tensionnelle.

Les premiers traitements utilisés dans ces insuffisances cardiaques furent logiquement les médicaments béta-stimulants tel l'isoprénaline.

Mais l'expérimentation a montré que les béta-bloquants suppriment l'action cardiotonique de l'isoprénaline (103).

Ce dernier, pour être efficace, devait donc être utilisé à de fortes doses, avec le risque que cela comporte, et était d'autant plus efficace que son emploi était tradif, la demi-vie des bêta-bloquants étant brève (6 h pour le pindolol).

II - Glucagon et Insuffisance Cardiaque des Bêta-Bloquants

A - Expérimentation

L'expérimentation du glucagon a montré que les bêta-bloquants n'inhibaient pas son action inotrope positive (103). Facilitant en outre la conduction, ces deux constatations ont fait du glucagon l'antidote spécifique des surdosages en inhibiteurs bêta-adrénergiques (223, 273, 307).

B - Utilisation clinique

L'utilisation clinique a confirmé cette indication :

BROGAN obtient un bon résultat dans un cas d'insuffisance cardiaque aggravée par le propranolol (39).

LVOFF et WILCKEN (176) l'ont utilisé également avec succès dans leurs deux cas.

Chez un patient venant d'être opéré d'une cardiopathie valvulaire, ils injectent par voie veineuse un bêta-bloquant devant une tachyarythmie.

A cette injection fait suite une asystolie avec bradycardie. Elle sera corrigée par une injection I.V. de 5 mg de glucagon, le rythme s'accélégrant en 2 minutes.

Un autre de leurs patients présentant un angor sévère et une insuffisance cardiaque est traité par digoxine et propranolol.

Il est hospitalisé pour une asystolie sévère avec fibrillation auriculaire et rythme ventriculaire à 35/mn.

Une perfusion d'isoprénaline mise en route doit être suspendue devant l'apparition de nombreuses extrasystoles ventriculaires. L'injection I.V. de 1 mg de glucagon accélère la fréquence cardiaque à 60/mn en trois minutes tandis que le rythme devient sinusal avec de fréquentes extrasysto-

les nodales.

Le relais par une perfusion de 5 mg/h de glucagon aboutit en une heure à la correction de l'asystolie.

Le rythme reste sinusal à 100/mn, sans extrasystoles.

Ces auteurs concluent à l'efficacité du glucagon dans l'asystolie des bêta-bloquants et à son aptitude à corriger les brady-arythmies secondaires aux bêta-bloquants, en opposition avec son inaptitude à corriger les brady-arythmies induites par la digitaline.

Bien que les observations soient peu nombreuses, tous les auteurs (80, 103, 168, 223, 274), confrontant les données expérimentales avec les premiers résultats cliniques, voient dans le surdosage en inhibiteurs bêta-adrénergiques une des meilleures indications du glucagon.

SURDOSAGE EN QUINIDINE

I - Rappels sur le Fonctionnement des Tissus Excitables

On sait depuis longtemps qu'au repos la partie interne des nerfs et des muscles est chargée négativement, la force électro-motrice étant fournie par la forte concentration intracellulaire en ions K^+ qui peuvent sortir plus facilement de la cellule que les ions négatifs plus gros.

Mais HODGKIN et Coll. ont montré que pendant la durée du potentiel d'action l'intérieur des cellules devenait positif. Il fallait donc admettre une 2ème force électromotrice. Elle correspond à la différence de concentration en ions Na^+ , élevée à l'extérieur, faible à l'intérieur des cellules au repos (124).

Lors de l'activation, un changement se produit dans la membrane dont la perméabilité au Na^+ augmente, la fibre se dépolarisant activement.

Puis la perméabilité au Na^+ est inactivée, la membrane restant alors réfractaire au courant de Na^+ jusqu'à ce que la repolarisation permette à nouveau l'entrée du Na^+ dans la cellule (fig. 1).

La période réfractaire du muscle cardiaque est longue car la repolarisation est beaucoup plus lente que la dépolarisation (cent fois plus lente environ).

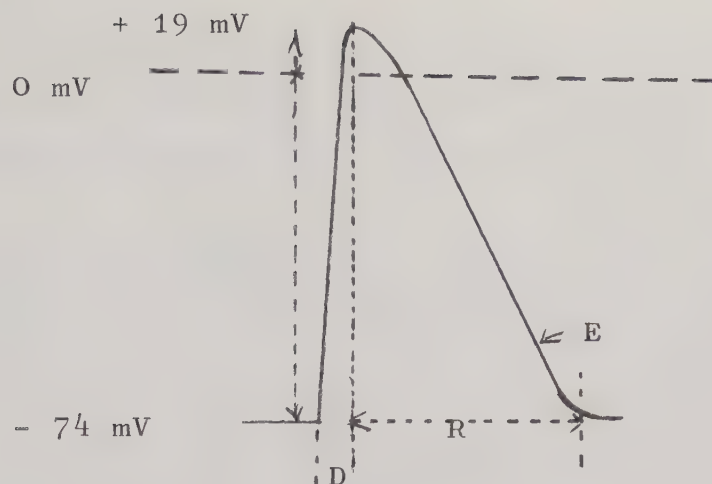


Fig. 1 - Potentiel d'action du coeur (d'après Vaughan Williams)

L'électrode est à l'intérieur d'une cellule dont le potentiel de repos est de -74 mV.

Quand l'activation atteint la cellule, l'intérieur devient positif (+ 19 mV), puis se repolarise lentement.

La flèche E correspond au moment de la repolarisation où une nouvelle réponse pourrait être obtenue

D : dépolarisation,

R : repolarisation.

II - Mode d'Action de la Quinidine

La quinidine ne modifie pas le potentiel de repos. Mais diminue fortement la vitesse maximum de dépolarisation, tout en respectant la force de dépolarisation.

La quinidine a un effet direct sur la membrane en réduisant l'entrée du courant de dépolarisation (courant de Na^+) (110). Or, on sait qu'un courant s'élevant trop lentement ne peut produire d'excitation, un minimum de vitesse de dépolarisation étant nécessaire pour que le potentiel d'action puisse se propager.

De ce fait en présence de quinidine la repolarisation doit se poursuivre plus loin pour que la vitesse minimum de montée nécessaire à la propagation soit atteinte.

En d'autres termes la période réfractaire effective est prolongée par la quinidine. Toutefois, la durée du potentiel d'action lui-même l'est très peu (fig. 2).

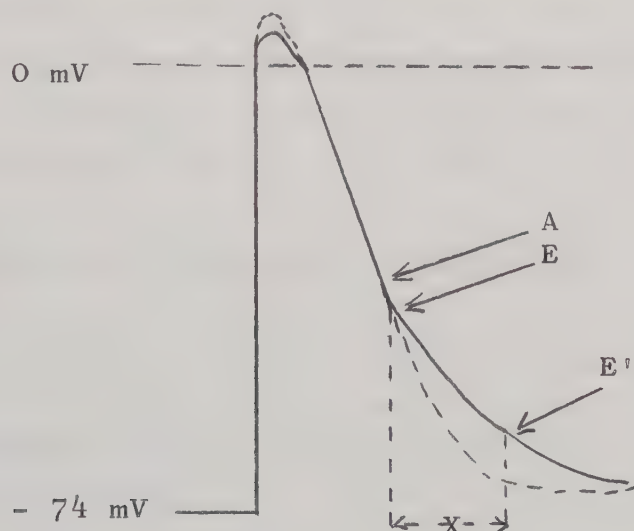


Fig. 2 - Effets de la quinidine sur les potentiels cardiaques intracellulaires (d'après Vaughan Williams).

— : potentiel d'action sous quinidine
 - - - : " " normal

L'endroit indiqué par la flèche A est celui où la repolarisation a atteint le point où une réponse locale mais non propagée est possible : Période Réfractaire Absolue (pratiquement non modifiée par la quinidine).

La flèche E correspond au moment de la repolarisation où une nouvelle réponse propagée pourrait être obtenue sur coeur normal : Période Réfractaire Effective.

La flèche E' correspond au même moment sur coeur en présence de quinidine.

X : allongement de la période réfractaire obtenu par la quinidine.

VAUGHAN avait déjà montré en 1958 que la quinidine réduisait d'autant plus la vitesse de montée du potentiel d'action que la fréquence des impulsions était élevée. Ainsi la quinidine est antifibrillaire parce qu'elle supprime la propagation

des impulsions de fréquence trop élevée alors qu'elle ne modifie pas la propagation des impulsions plus lentes (correspondant au rythme sinusal normal par exemple)(299).

La quinidine est également un anesthésique local. Mais VAUGHAN souligne que la concentration nécessaire à l'effet anti-arythmique est beaucoup plus faible que celle responsable de l'anesthésie locale (300).

III - Glucagon et Surdosage en Quinidine

STEWART et Coll. (275) ont montré que l'administration de glucagon à un chien ayant reçu de la quinidine, raccourcissait la durée du potentiel d'action en accélérant notamment la repolarisation.

Il raccourcit la période réfractaire en améliorant la vitesse de montée du courant de dépolarisation.

Ainsi le glucagon modifie les variations du potentiel d'action produites par la quinidine, alors que sur coeur normal ses effets sont négligeables sur le potentiel d'action.

Malgré la brièveté de cette action (275), le glucagon apparaît donc théoriquement utilisable en cas de surdosage quinidinique.

Nous ne connaissons pas à l'heure actuelle de publications concernant cette utilisation en clinique.

Interrogé par nous les pharmacologues des Laboratoires Houdé nous ont répondu qu'à leurs yeux le traitement de l'intoxication ou du surdosage par la quinidine est le lactate de soude molaire.

Nous nous demandons si le glucagon peut se substituer avec profit au lactate de soude dans cette indication ?

SURDOSAGE EN PRONESTYL

Bien qu'à notre connaissance aucune publication n'ait été faite à ce sujet, nous avons pu utiliser le glucagon avec succès dans un tel cas.

Observation

Monsieur P..., 55 ans, est hospitalisé dans le Service le 12 Septembre 1972 à la demande de son Médecin traitant (le Docteur Lubin), pour un état de choc avec défaillance cardiaque.

Ce patient avait présenté un infarctus du myocarde postérieur le 10 Juillet 1972, avec rechute douloureuse le 20 Août.

A l'entrée, la situation est très critique :

- les extrémités sont froides, cyanosées, la pression artérielle imprenable ; les bruits du coeur très rapides et sourds ; les membres inférieurs oedématisés ; et on palpe un gros foie très douloureux.
- la radiographie du thorax, faite d'urgence au lit du malade, montre un très gros coeur.
- l'E.C.G. révèle une tachycardie ventriculaire.

On pratique alors un choc électrique externe de 150 joules, qui permet le retour à un rythme sinusal avec bigéminisme. Pour maintenir ce rythme sinusal le patient est mis sous perfusion d'amide procainique (Pronestyl) : 1 g à passer en 12 heures.

Dans les heures qui suivent le patient présente un bon confort, s'alimente et l'évolution sera heureuse.

Mais au troisième jour des perfusions de pronestyl, le 15 Septembre, un nouvel épisode de collapsus est constaté, avec rythme lent.

L'ECG montre des complexes ventriculaires très élargis, témoin d'un bloc intracardiaque sévère dû à un surdosage par

le pronestyl.

Le récent épisode d'hyperexcitabilité (tachycardie ventriculaire) nous a fait préférer le glucagon à toute autre thérapeutique.

Ce médicament est entrepris en perfusion à la dose de 3 mg à renouveler toutes les 4 heures, en association à l'hydrocortisone et conjointement à l'arrêt du pronestyl.

Nous assistons alors très rapidement au rétablissement de la situation clinique, le malade plaisantant avec ses voisins de chambre comme s'il ne s'était rien passé.

Les complexes se normaliseront en 24 heures.

La posologie du glucagon est alors diminuée : 2 mg à passer en 4 heures, renouvelés six fois par 24 H.

L'évolution les jours suivants sera très favorable, mais le traitement par le glucagon devra être interrompu le 20 Septembre devant un accès de tachycardie supraventriculaire, qui cesse avec l'arrêt de la thérapeutique.

Par la suite l'évolution sera satisfaisante sans aucun traitement autre que coronaro-dilatateur.

Monsieur P... nous quitte le 14 Octobre avec un très bon confort.

L'évolution ultérieure sera marquée par deux nouvelles hospitalisations.

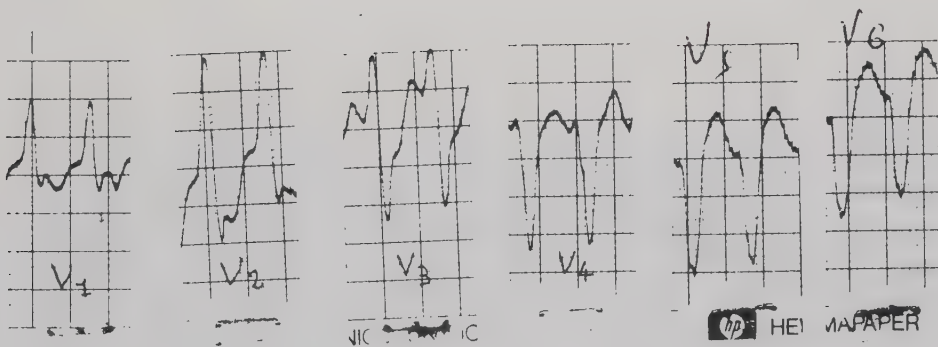
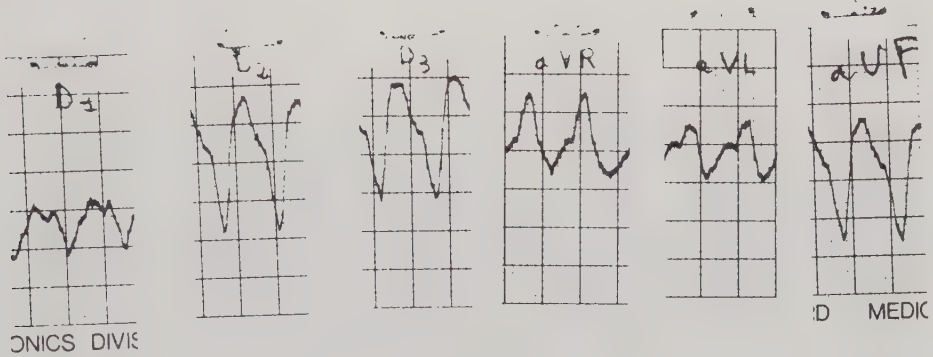
La première pour un nouvel accès de tachycardie ventriculaire, réversible après choc électrique externe.

La deuxième pour une ischémie aigüe des membres inférieurs, lentement résolutive. Et une nouvelle tachycardie ventriculaire, réversible à nouveau sous choc électrique.

AU TOTAL : Chez un homme de 55 ans survenue d'un infarctus du myocarde dont l'évolution sera émaillée de diverses complications : défaillance cardiaque, épisodes multiples de tachycardie ventriculaires, ischémie aigüe des membres inférieurs. Le tout évoquant une ectasie pariétale que la cinéangiocardio-graphie n'a pas confirmée.

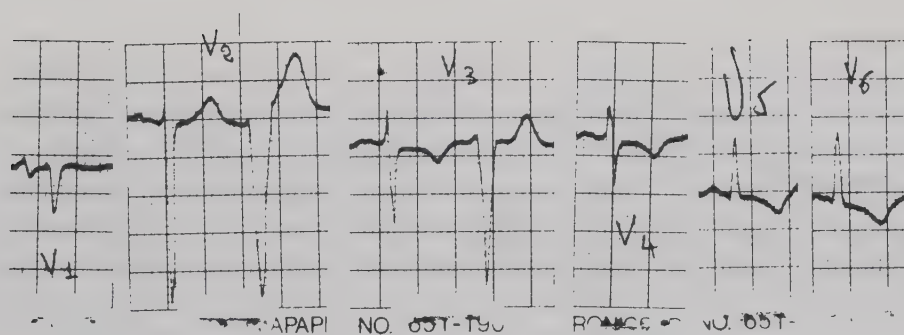
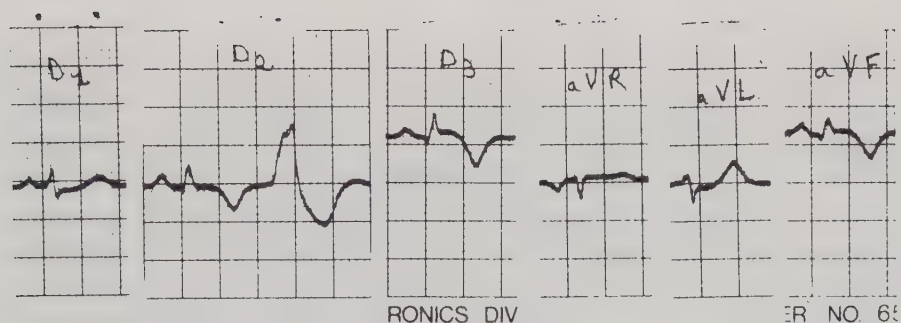
En cours de traitement un incident iatrogène, collapsus avec élargissement des complexes par dose excessive de procaïnamide, rapidement réversible sous glucagon.

Obs. - Monsieur P...



ECG pratiqué à l'entrée du patient, le 12-9-72,
révélant la tachycardie ventriculaire.

Obs. - Monsieur P...



ECG du 13 Septembre 1972,

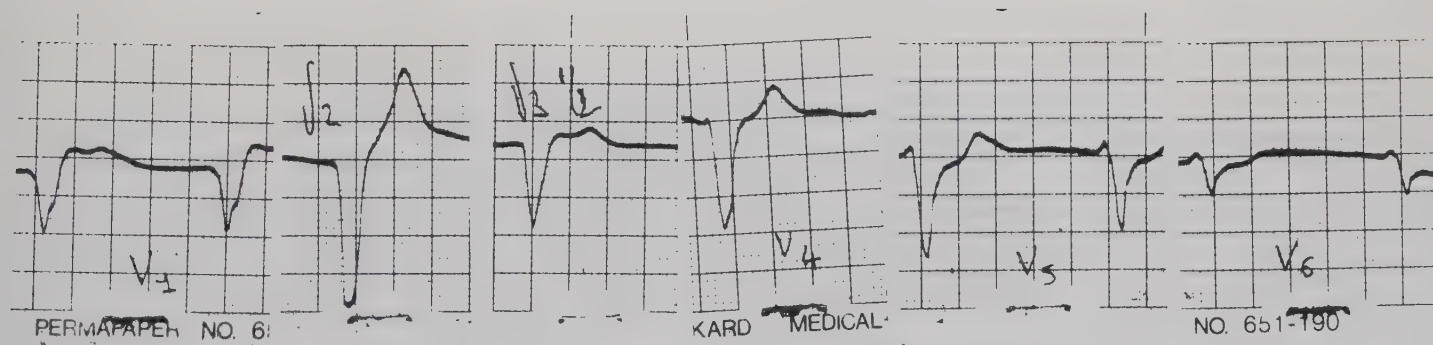
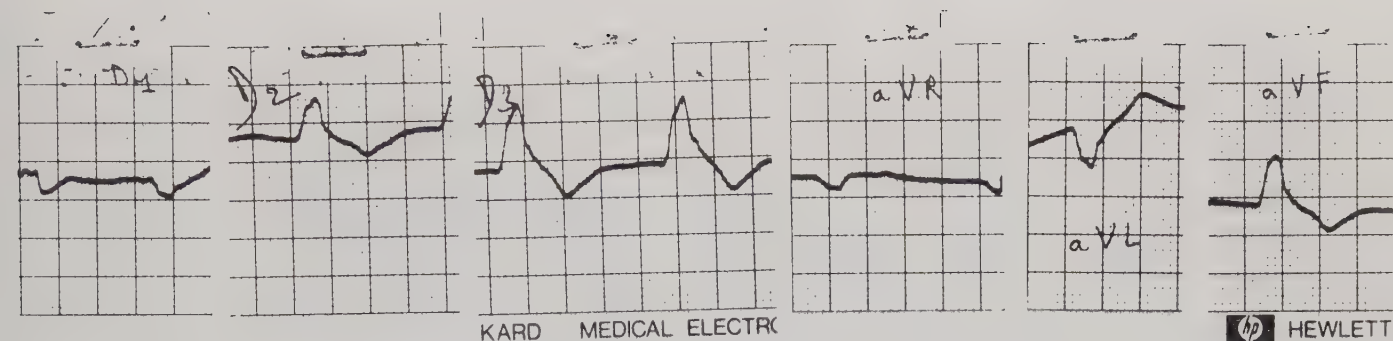
le lendemain du choc électrique externe.

Rythme sinusal avec bigéminisme

Image d'infarctus postérieur

Ischémie sous-épicaudique latérale

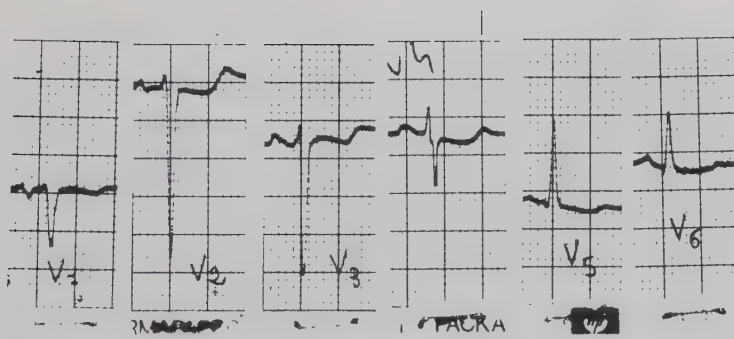
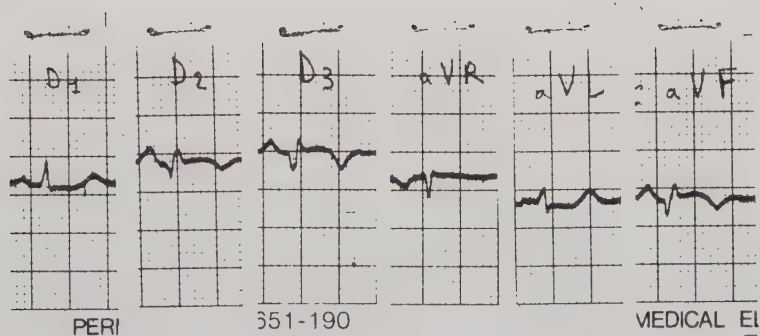
Obs. - Monsieur P...



ECG du 15 Septembre 1972,

au troisième jour du traitement par le pronestyl,
montrant le volumineux élargissement des complexes
traduisant un bloc intracardiaque.

Obs. - Monsieur P...

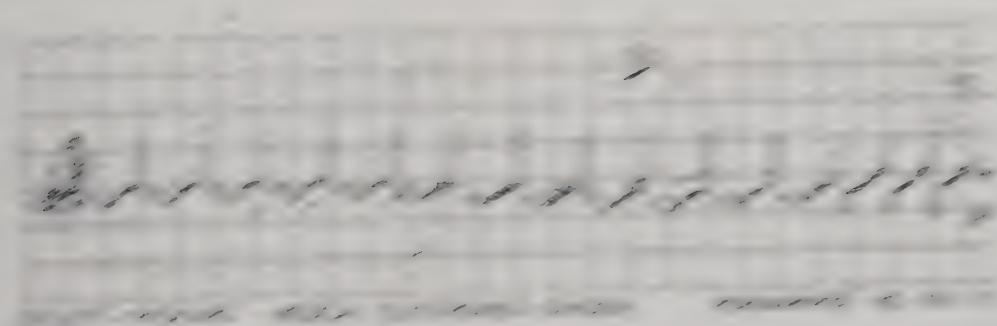


ECG du 17 Septembre 1972,

48 heures après l'arrêt du pronestyl ; le malade recevant une perfusion de glucagon.

Les complexes ont retrouvé leur aspect "normal".





Obs. - Monsieur P...

Bilan Biologique

V.S. : 2 - 9

T.P. : 10 %

N.F. : G.R. = 3 930 000

G.B. = 19 900

Hb = 84 %

PN = 89 %

VG = 1,06

L = 5 %

M = 6 %

Urée = 1,14 g/l

Glycémie = 1,36 g/l

Na⁺ = 131 mEq/l

Cl⁻ = 91 mEq/l

K⁺ = 4,8 mEq/l

R.A. = 16,5 mEq/l

S.G.O.T. = 785,40 mU/ml

C.P.K. = 91,96 mU/ml

S.G.P.T. = 654,50 mU/ml

Lipides Totaux : 3,70 g/l

Cholestérol : 1,35 g/l

Triglycérides : 0,81 g/l

ProtéïnoGramme : Protides totaux = 66 g/l

Albumine = 63 %

Globulines alpha 1 = 3 %

" alpha 2 = 8,5 %

" bête = 13,5 %

" gamma = 12 %

Dans les urines : Traces d'albumine

S = 0 ; A = 0

Sédiment urinaire banal

Bactériologie stérile

SURDOSAGE EN PROCAINAMIDE

Les accidents de surdosage en pronestyl sont relativement rares mais suffisamment graves pour nécessiter une étroite surveillance afin de dépister les premiers signes d'intoxication que sont l'hypotension et l'élargissement des complexes ventriculaires.

On sait que l'efficacité de la procaïnamide dépend non seulement de la dose injectée mais aussi de la vitesse d'administration du produit et de sa durée d'administration, d'où la difficulté à trouver la dose efficace sans atteindre la dose toxique, d'autant que s'y ajoute une sensibilité individuelle variable (93).

Les complications les plus graves de la procaïnamide intraveineuse sont la fibrillation ventriculaire, l'hypotension et, plus rarement, les crises convulsives.

On doit donc disposer lorsqu'on utilise la procaïnamide I.V. d'un défibrillateur et de solutions vasopresseurs (STEARNS, 269) et (SCHOOLMAN, cité par FRIEDBERG - 93).

Chez notre patient nous n'avons pas utilisé les vasopresseurs (Levophed ou méphentermine), car nous savons que les vasopresseurs sont capables de provoquer des troubles du rythme.

Nous n'avons pas non plus utilisé l'isoprénaline, encore plus susceptible de réinduire une tachycardie ventriculaire.

Le glucagon, par contre, nous a semblé intéressant par son action inotrope positive puissante sans augmentation de l'excitabilité. Et surtout parce que nous savons à la lumière des travaux de VAUGHAN que la procaïnamide a le même mode d'action que la quinidine sur la cellule cardiaque.

En effet, le Pronestyl appartient à la même famille d'antiarythmiques que la quinidine et agit, comme elle, en

diminuant la vitesse de montée du courant de dépolarisation, provoquant ainsi un allongement de la période réfractaire.

Le glucagon, capable de neutraliser cet effet, comme l'a montré STEWART chez le chien avec la quinidine (275), était donc une drogue utilisable.

Nous l'avons utilisé à la dose de 18 mg pour les 24 heures, avec un résultat spectaculaire, presque immédiat, sur l'état de choc, en particulier reprise intense de la diurèse et élévation de la pression artérielle.

Ce traitement a dû être interrompu après 5 jours d'utilisation, alors que le malade avait reçu une dose totale de 72 mg, devant une tachycardie supraventriculaire à 180/mn avec des salves d'extrasystoles à type de bloc de branche droit.

Ce trouble du rythme, malgré les cas exceptionnels recensés dans la littérature, nous semble devoir être rattaché au glucagon car il a cessé avec l'arrêt de la thérapeutique et ne s'est pas reproduit. Toutefois, une coïncidence est toujours possible sur ce coeur hyperexcitable.

Notre impression est d'avoir employé dans ce cas trop longtemps le glucagon et que nous aurions pu arrêter le traitement dès que les complexes se sont "normalisés".

De cet emploi trop prolongé du glucagon chez un patient qui venait de faire une tachycardie ventriculaire (et qui a eu deux autres accès de tachycardie ventriculaire spontanés par la suite), nous tirons cet enseignement que le médicament n'est probablement pas susceptible d'induire ce redoutable trouble rythmique.

Nous avons obtenu une tachycardie supra-ventriculaire bénigne, exactement comme cela a été signalé par les pharmacologues (rarement il est vrai).

Nous avons interrogé les pharmacologues des Laboratoires Squibb sur le traitement des surdosages par l'amide procaïnique. Il nous a été répondu qu'il conviendrait d'emp-

loyer le lactate de soude et les amines vasopressives (Levophed ou Isuprel prudemment).

L'observation ci-dessus présentée suggère que le glucagon trouve ici probablement une meilleure indication.

EN RESUME

1 - ASYSTOLIE GRAVISSIME

Dans l'insuffisance cardiaque subaïgue irréductible, certains auteurs ont observé un effet remarquable mais quelquefois épuisable du glucagon.

Une observation personnelle d'asystolie gravissime avec état pré-agonique est présentée : observation où le glucagon a eu un effet absolument spectaculaire mais qui s'est épuisé au bout de 25 jours.

- o -

Le glucagon semble un médicament de choix dans le syndrome post-opératoire du "low output" en chirurgie valvulaire cardiaque.

2 - ACCIDENTS IATROGENES

Le glucagon semble le médicament le plus efficace dans l'insuffisance cardiaque subaïgue provoquée par les bêta-bloquants.

- o -

Le glucagon semble un médicament efficace également dans le surdosage en Pronestyl (procaïnamide).

Une observation personnelle en fait fois.

- o -

Le glucagon est probablement indiqué dans le surdosage en quinidine, mais il n'existe à ce sujet que des données expérimentales.

- o -

Dans l'intoxication et les surdosages digitaliques le glucagon a une place qui est discutable et discutée.

CHAPITRE VII : LE GLUCAGON DANS LES ETATS DE CHOC NON CARDIOGENIQUES.

- oOo -

Les résultats parfois encourageants de l'utilisation du glucagon en cardiologie ont conduit quelques auteurs à l'employer dans des états de choc d'étiologie diverse, dans la mesure où ils conduisent tôt ou tard à une insuffisance myocardique (LAURENT, cité par BERNARD - 20).

C'est ainsi que BERNARD, DUCHESNE et HERMAN ont obtenu dans 8 cas de choc divers mais tous à pression veineuse centrale normale ou élevée, 6 résultats favorables avec le glucagon seul ou associé à l'isoprénaline (20).

On peut à titre d'exemple citer les 4 observations que voici :

Observation II de BERNARD et Coll. (1971) :

- Choc survenant chez un polytraumatisé après trachéotomie.

Patient âgé de 54 ans. Polytraumatisme thoraco-abdominal. Nécessité de trachéotomie et de ventilation artificielle. Deux heures après la trachéotomie :

.. état de choc : T.A. à 7,5 - 5

.. P.V.C. à 22 cm d'eau,

.. coeur battant à 115/mn.

Il n'y a aucune cause évidente à ce choc :

pas d'hémorragie,

pas d'anomalie de la ventilation.

Une perfusion d'isoprénaline accélère le coeur à 130/mn. Elle n'a aucune influence sur l'état de choc.

L'hydrocortisone à dose massive (Ig) est également sans aucun effet.

On tente alors une perfusion de 15mg de glucagon. Elle fait disparaître en 1 heure les signes de choc, la P.A. s'élève à 12-8. La perfusion devra être poursuivie pendant quatre heures. Elle pourra être ensuite progressivement arrêtée.

Observation VI de BERNARD et Coll. (1971) :

- Etat de choc au cours d'une décompensation respiratoire

Patient âgé de 62 ans. Insuffisance respiratoire chronique. Décompensation respiratoire aigue. Mise en route d'une ventilation mécanique.

Au bout de quelques jours survenue d'un état de choc :

P.A. à 8-6

Tachycardie à 120/mn

P.V.C. non mesurée, le malade ne supportant pas le decubitus.

Tentative de traitement par l'hydrocortisone, sans résultats.

Tentative de perfusion par l'isoprénaline : disparition des signes de choc, P.A. à 11-7, mais le rythme cardiaque atteint 130/mn.

On doit ralentir le débit de la perfusion.

10 mn plus tard la P.A. est à 8 ; de nouveau apparaît un état de choc.

On accélère la perfusion mais le malade reste choqué, la fréquence cardiaque est à 125/mn.

Devant cette situation, une perfusion de glucagon est instaurée. On obtient alors en 15 mn :

- la disparition des signes de choc,
- une P.A. à 13-9,
- un rythme cardiaque stable, à 100/mn.

Dans les suites immédiates, chaque fois qu'on veut diminuer

le débit de la perfusion de glucagon on voit baisser les chiffres tensionnels.

La perfusion devra être poursuivie 14 heures.

C'est seulement à ce moment que le "sevrage" deviendra possible.

Observation I de BERNARD et Coll. (1971) :

- Etat de choc au cours d'une insuffisance respiratoire aigüe

Patient âgé de 64 ans. Emphysème et insuffisance respiratoire chronique ; survenue d'un état de détresse respiratoire.

Etat de choc avec :

- T.A. à 8,5 sans minima audible,
- P.V.C. à 20 cm d'eau,
- tachycardie supra-ventriculaire à 180/mn.

La correction de ce trouble du rythme par hydroxyzine (Atarax) laisse persister l'état de choc.

L'hydrocortisone (500 mg) est inefficace.

L'isoprénaline paraît d'un emploi dangereux.

Alors que la pression artérielle est à 6, on met en route une perfusion de glucagon. La P.A. s'élève mais le choc persiste. On doit doubler la vitesse de perfusion pour atteindre 30 gamma/mn, c'est-à-dire un peu moins de 2 mg/h.

On observe alors :

- un rétablissement de la P.A. à 12-7,
- la disparition du choc,
- la réapparition de la diurèse,
- un rythme cardiaque normal, non accéléré.

Ce même malade présentera six jours plus tard, en dehors de tout traitement par le glucagon, un autre épisode de tachycardie "type Bouveret" à 200/mn.

Réduction du trouble rythmique par les digitaliques.

Nouvel état de choc persistant.

On emploie d'emblée le glucagon. Cette mesure permet la guérison du choc, le rétablissement de la P.A. en 20 mn. Pas d'incident rythmique.

Observation IV de BERNARD et Coll. (1971) :

- Choc par intoxication par l'imipramine (Tofranil)

Patiente âgée de 19 ans. Ingestion de Tofranil (5 g.).

Coma profond. Nécessité de ventilation.

P.A. à 7,5-3 ; P.V.C. à 11 cm d'eau ; rythme à 100/mn.

Conduction auriculo-ventriculaire altérée ; nécessité d'une perfusion de lactate de soude (solution molaire).

Au bout d'une heure arrêt cardiaque brutal. Massage cardiaque externe ; rythme sinusal à 60/mn. Mais état de choc persistant avec pression artérielle maxima à 6.

Traitement par perfusion simultanée de glucagon et isoprénaline à très faible débit. Correction du choc, T.A. à 11-6 après deux heures de ce traitement.

La situation reste stable pendant 24 H. Survenue alors d'une série d'arrêt cardiaques et mort.

Pour ces auteurs le glucagon mérite une place importante dans la thérapeutique du choc. Toutefois, ces observations sont complexes et il est difficile de déterminer le mécanisme de l'état de choc. Celui-ci semble relever d'une intrication de différents phénomènes pathologiques qui rend difficile l'interprétation exacte du rôle joué par le glucagon. Là encore ses indications doivent être bien précisées :

- . choc à pression veineuse centrale normale ou élevée
- . contre-indications à l'utilisation des drogues augmentant l'excitabilité du coeur : adrénaline et ses dérivés,
- . son association à ces drogues étant heureuse dans certains cas.

Il faut souligner également un autre intérêt possible de son emploi dans ces états de stress : le glucagon est une des hormones de l'urgence métabolique.

On sait notamment qu'au cours de l'infarctus du myo-

carde, à la période aigüe, il y a une hyperglucagonémie. (Nous nous demandons si l'onde d'hyperglycémie si fréquemment constatée n'est pas le reflet de cette décharge de glucagon).

De même BEISEL et All. constatent chez des sujets non diabétiques présentant des infections bactériennes ou virales une élévation de la glycémie associée à d'autres modifications métaboliques qui ne sont pas sans rappeler les effets du glucagon (17).

ROCHA et Coll. (241) ont montré une élévation de la glucagonémie chez des patients présentant des infections bactériennes diverses, d'autant plus importante que l'infection était plus grave.

EN RESUME

Le glucagon est physiologiquement sécrété en abondance dans la plupart des situations de détresse et tout spécialement dans les maladies infectieuses graves.

Le trouble de la gluco-régulation que l'on peut voir survenir chez les non-diabétiques, l'aggravation du diabète chez le diabétique connu peuvent être considérés comme le reflet de ce phénomène physiopathologique.

L'emploi du glucagon comme thérapeutique du choc au cours d'une maladie infectieuse ou bien d'une situation de détresse respiratoire n'est donc pas illogique.

Certes, la plupart des états de choc à pression veineuse centrale normale ou élevée bénéficient surtout de l'isoprénaline.

Mais il est des circonstances où le glucagon sera préférable parce qu'il accélère beaucoup moins le coeur et parce qu'il n'augmente pas l'excitabilité du myocarde.

L'expérience de certains auteurs semble montrer que le glucagon, de surcroît, peut se révéler efficace là où l'isoprénaline vient d'échouer.

Les observations publiées sont encore trop peu nombreuses mais l'emploi du glucagon - hormone de l'urgence métabolique - selon l'expression de LEFEBVRE, suscite un espoir.

- oOo -

CONCLUSIONS

- oOo -

Le glucagon, hormone polypeptidique, sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans, occupe dès maintenant une place intéressante en thérapeutique.

DANS LE DOMAINE DE LA DIABETOLOGIE, le glucagon, grâce à ses propriétés glycogénolytique intenses, permet la correction des hypoglycémies.

L'hypoglycémie insulínique réagit favorablement à l'injection intramusculaire de 1 mg de glucagon dans presque la totalité des cas.

Cette méthode de traitement des hypoglycémies iatrogènes a plusieurs avantages :

- l'injection est intramusculaire, donc ne comporte pas les difficultés éventuelles de la classique injection endoveineuse de sérum glucosé hypertonique.
- ce geste est inoffensif et ne comporte aucune contre-indication. Il est réalisable par le malade lui-même ou par telle personne de son entourage.

Le glucagon en diabétologie présente toutefois quelques désavantages :

- . le réveil obtenu est moins rapide, moins spectaculaire que celui obtenu par l'injection de sérum glucosé endoveineux.

Or la durée d'une hypoglycémie a de toute évidence une grande importance pour la cellule nerveuse.

- . le glucagon est d'un emploi discutable quand il s'agit d'une hypoglycémie sulfamidique et n'est pas indiqué en cas d'hypoglycémie en rapport avec l'intoxication éthanolique aigüe.

Le glucagon retard (glucagon-zinc) a apporté la première lueur d'espérance thérapeutique dans les glycogénoses hépatiques.

Le glucagon étant apparu aux physiologistes comme l'hormone du "besoin métabolique aigu", son emploi en REANIMATION ET EN CARDIOLOGIE a été exploré.

Le présent ouvrage fait état de l'expérience acquise dans ce champ thérapeutique encore mal défini.

Dans le choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde, le glucagon a été utilisé trois fois, après avoir constaté l'échec des méthodes classiques (oxygène, hydrocortisone, isoprénaline).

Dans un cas, la perfusion de glucagon a entraîné une amélioration rapide et substantielle, permettant la survie d'une patiente malheureusement décédée 2 semaines plus tard d'une extension de sa nécrose.

L'expérience considérable acquise à la clinique cardiologique de la Faculté de Lille par les Professeurs WAREMBOURG et BERTRAND (12 succès sur 18 cas) nous donne à penser que la posologie utilisée par nous-mêmes a peut-être été trop faible.

Il se peut que la voie d'avenir soit, pour le traitement du choc cardiogénique de l'infarctus du myocarde, l'emploi simultané de la contrepulsion aortique et de la perfusion

de glucagon à doses suffisantes.

Dans l'insuffisance cardiaque subaigüe irréductible, avec hypotension, pâleur et tendance à l'état de choc, la perfusion de glucagon nous a permis d'observer dans un cas une amélioration très rapide et véritablement surprenante : le patient récupérant en quelques heures un bon confort qui a pu être maintenu plusieurs semaines.

Dans certains accidents thérapeutiques le glucagon paraît trouver une place intéressante.

Il est maintenant acquis que son emploi constitue le meilleur traitement des situations d'insuffisance cardiaque induites par les bêta-bloquants.

Dans ces cas précis, le glucagon agit beaucoup mieux que l'isoprénaline.

Nous-mêmes avons tiré grand profit du glucagon dans un surdosage en amide procaïnique.

Dans tous les cas, le glucagon présente un avantage certain : il n'augmente pas ou très peu l'excitabilité du myocarde, fait encourir beaucoup moins que l'adrénaline et ses dérivés le danger de tachycardie ou fibrillation ventriculaire.

L'expérience relatée dans ce travail est certes limitée. Les faits parfois surprenants qu'il nous a été donné d'observer nous incitent cependant à prêter toujours un certain intérêt à cette thérapeutique.

Il persiste encore bien des obscurités quant au mode d'action du glucagon au niveau du myocarde. Il est licite de penser que dans les années à venir la place du glucagon en réanimation et en cardiologie sera moins empirique.

BIBLIOGRAPHIE

- oOo -

- 1 - ABRAMSON E.A. et ARKY R.A. -
Role of beta adrenergic receptors in counter regulation to insulin-induced hypoglycemia.
Diabetes, 1968, 17, 141.
- 2 - AGRESSE C.M. -
Therapy of cardiogenic shock.
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis., 1963, 6, 236.
- 3 - ARIEFF A.J., CRAWFORC J., ADAMS J., SMITH D. -
Glucagon in insulin coma therapy.
Quaterly Bulletin N.U.M.S., Déc. 1959.
- 4 - ARKY R.A., VEVERBRANTS E. et ABRAMSON E.A. -
Irreversible hypoglycemia. A complication of alcohol and insulin.
J.A.M.A., 1968, 276, 575.
- 5 - ASSAN R., ROSSELIN G., DROUET J., DOLAIS J. et TCHOBROUTSKY G. -
Glucagon antibodies.
Lancet, 1965, 2, 590.
- 6 - ASSAN R., ROSSELIN G., DROUET J., DOLAIS J. et TCHOBROUTSKY G. -
Taux plasmatique du glucagon chez les diabétiques.
Ann. Endocr. (Paris), 1966, 27, 6.
- 7 - ASSAN R., ROSSELIN G., DROUET J., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G. et DEROT M. -
Dosage radioimmologique du glucagon.
Second Annual Meeting Europ. Assoc. for the study of diabetes. Diabetologia, 1966, 2, 136.
- 8 - ASSAN R., ROSSELIN G., DOLAIS J. -
Effets sur la glucagonémie des perfusions et ingestions d'acides aminés.
In Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu (Paris), 1967, Flammarion Ed., p. 25-41.
- 9 - ASSAN R., PIGNARD P., ROSSELIN G. et TCHOBROUTSKY G. -
Le glucagon, données physiologiques récentes.
Pathologie - Biologie, 1968, 16, 21.
- 10 - ASSAN R. et RATHERY M. -
Drogues et glycorégulation.
In Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu Paris, 1970, Flammarion Ed., P. 343.

- 11 - ASSAN R. -
Contribution to the study of glucagon secretion
and catabolism.
VII^e Inter. Congres Fed. Stud. Diabetes, Buenos-
Aires, 1970, Amsterdam, 1972. Excerpta Med. Ed.
p. 610-635.
- 12 - ASSAN R. et TIENGO A. -
Quelle est l'importance physiopathologique de la
sécrétion de glucagon ?
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris,
1972, Flammarion Ed.
- 13 - ASSAN R. -
Gut Glucagon purification and biochemical characte-
rizations.
In YALOW (R.S.) et BERSON (S.A.) : Methods in inves-
tigation and diagnostic Endocrinology. Section pep-
tide hormones.
Amsterdam, 1972, North Holland Publishing Co, Ed.
- 14 - AVENHAUS H., LUDERITZ B., STRAUER B.E., BOLTE H.D. et
RIECKER G. -
Cardiac effects of glucagon.
Germ. Med., 1971, 1, 168.
- 15 - AVIOLI L.V., BIRGE S.J., SCOTT S. et SHIEBER W. -
Role of the thyroid gland during glucagon-induced
hypocalcemia in the dog.
Amer. J. Physiol., 1969, 216, 939.
- 16 - BAUER H.G. -
Severe and prolonged hypoglycemia during sulfonylurea
treatment.
Metabolism, 1965, 14, 220.
- 17 - BEISEL W.R. -
A role for glucagon during infection.
New England J. of Medecine, 1973, 5 Avril, 734.
- 18 - BENOIST F., RATHERY M. et HERAUD G. -
Conséquences cardiaques des hypoglycémies.
La Presse Médicale, 1960, 18 Juin, 68, 1167.
- 19 - BERGMAN H. -
Hypoglycemic coma during sulfonylurea therapy.
Acta Med. Scand., 1965, 177, 287.
- 20 - BERNARD S., DUCHESNE G. et HERMAN B. -
Utilisation du glucagon en perfusion continue dans
les états de choc.
La Presse Médicale, 1971, 79 (7), 267.
- 21 - BERSON D.A. et YALOW R.S. -
Preparation and purification of human insulin I¹³¹,
inding to human binding antibodies.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 1803.

- 22 - BERTHET J. -
Some aspects of the glucagon problem.
Am. J. Med., 1959, 26, 703.
- 23 - BERTRAND M.E., KETELERS J.Y., CARRE A., WAREMBOURG H. -
Le glucagon et ses applications en cardiologie.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1971, 20, 75.
- 24 - BEWSHER P.D. -
Propranolol, blood sugar and exercise.
Lancet, 1967, 1, 104.
- 25 - BICKEL G. -
Le rôle du glucagon en thérapeutique cardiovasculaire.
Med. et Hyg. (Genève), 1970, 910, 453.
- 26 - BIERUTA-JACQUES B. et LABRAM C. -
Les accidents hypoglycémiques des sulfamides antidiabétiques.
Concours Médical, 1969, 44, 7925.
- 27 - BINDER M.J. et RYAN J.A. et Coll. -
Evaluation of therapy in shock following acute myocardial infarction.
Am. J. Med., 1955, 18, 622.
- 28 - BING R.S., SIEGEL A., UNGAR J. et GILBERT I. -
Metabolism of the human heart.
Am. J. Med., 1954, 16, 504.
- 29 - BIRGE S.J. et AVIOLI L.V. -
Glucagon-induced hypocalcemia in man.
J. Clin. Endor. Metab., 1969, 29, 213.
- 30 - BITENSKY M.W., RUSSEL V. et ROBERTSON W. -
Evidence for separate epinephrine and glucagon responsive adenylyl cyclase systems in rat.
Biochem. Biophys. Res. Commun, 1968, 31, 706.
- 31 - BLALOCK A. -
Principles of surgical care, shock and other problems.
St Louis, 1940, C.V. Mosby Co.
- 32 - BLANC M. -
Une nouvelle épreuve fonctionnelle : l'hyperglycémie au glucagon.
Thèse 1963, Paris.
- 33 - BLUMGART H.L. -
Treatment of acute myocardial infarction with particular reference to shock.
J.A.M.A., 1954, 154, 107.
- 34 - BOTTGER I., FALOONA G.R. et UNGER R.H. -
The effect of intensive physical exercise on pancreatic glucagon secretion.
Diabetes, 1971, 20, 339.

- 35 - BOUREL M., SIMON M., LENOIR P., TURPIN J., CHAUVEL A.
et BRETON R. -
Hypoglycémies par sulfamides hypoglycémiants ; 4 ob-
servations dont une par intoxication massive volon-
taire.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 1879.
- 36 - BRAUM J., SIMONS E., UNGER R.H. et MADISON L.L. -
Localisation of glucagon in the alpha cells in the
pancreatic islet by immunofluorescent technic.
Diabetes, 1962, 11 (5).
- 37 - BREGMAN D., KRIPKE D.C., COHEN M.N., LANIADO S.,
GOETZ R.H. -
Clinical experience with the unidirectional dual-
chambres intraaortic balloon assist. Circ., 1971,
43 et 44, suppl. 1, 82.
- 38 - BRESSLER R., VARGAS-CORDON M. et LEOVITZ H.E. -
Tranylcypramine : a potent insulin secretagogue
and hypoglycemic agent.
Diabetes, 1968, 17, 617.
- 39 - BROGAN E., KOZONIS M.C., OVERY D.C. -
Glucagon therapy in heart failure.
Lancet, 1969, 1, 482.
- 40 - BROMER W.W., SINN L., STAUB A., BEHRENS O.K. -
The amino-acid sequence of glucagon.
Diabetes, 1957, 6, 234.
- 41 - BROMER W.W. et BEHRENS O.K. -
Glucagon, methods in Hormone Research.
Ed. by R.I. Dorfman, 1 vo., New York. London, 1962,
p. 459.
- 42 - BRUNI B. -
Intérêts diagnostique et thérapeutique du glucagon.
Minerva Medica, 1966, 57, 3598.
- 43 - BUCHANAN K.D., VANCE J.E., DINSTL K. et WILLIAMS R.H. -
Effects of blood glucose on glucagon secretion in
anesthetized dogs.
Diabetes, 1969, 18, 11.
- 44 - BURNS J.J., COLVILLE K.I., LINDSAY S.A. et SALVADOR R.A. -
Blockade of some metabolic effects of catecholamines
by N isopropylmethoxamine (B.W. 61-43).
J. Pharmacol. Exp. Therap., 1964, 144, 163.
- 45 - CANIVET J., POIRIER J. -
Emploi du glucagon dans les accidents hypoglycémiques
des diabétiques. Exp. de 27 cas.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1963, 114, 881.

- 46 - CANIVET J., POIRIER J. -
Le glucagon : Etude clinique de son action hyperglycémisante.
Pathologie et Biologie, 1964, 12, 296.
- 47 - CANIVET J., MANTEL O. -
Le coma hypoglycémique des sulfamides antidiabétiques.
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1967, p. 349.
- 48 - CAQUET R. -
Les hypoglycémies alcooliques.
Colloque Alcool et Métabolismes, 14 Avril 1972.
Revue de l'alcoolisme, 1972, 18.
- 49 - CARSON M.J. et KOCH R. -
Clinical studies with glucagon in children.
J. P., 1955, 47, 161.
- 50 - CERASI E., EFFENDIC S. et LUFT R. -
Role of adrenergic receptors in glucose-induced insulin secretion in man.
Lancet, 1969, 2, 31.
- 51 - CHRISTENSEN L.K., HANSEN J.M., KRISTENSEN M. -
Sulphaphenazole-induced hypoglycemic attacks in tolbutamide treated diabetics.
Lancet, 1963, 2, 1298.
- 52 - COCHRANE W.A. et All. -
Familial hypoglycemia precipitated by amino-acids.
J. Clin. Invest., 1956, 35, 411.
- 53 - COHN K.E., AGMON J., GAMBLE O.W. -
The effect of glucagon on arrhythmias due to digitalis toxicity.
Amer. J. Cardiol., 1970, 25, 683.
- 54 - CONTE M., FOUET P., LIGUORY C.C. -
2 cas d'hypoglycémies sous chlorpropamide chez des sujets diabétiques.
Bul. Soc. Med. Hôp. Paris, 1965, 116, 467.
- 55 - CORNBATH M., RANDLE P.J., PARMEGIANI A. et MORGAN H.E. -
Regulation of glycogenolysis in muscle.
J. Biol. Chem., 1963, 238, 1592.
- 56 - CROCKFORD P.M., PORTE D., WOOD F.C. et WILLIAMS R.H. -
Effect of glucagon on serum insulin.
Metabolism, 1966, 14, 114.
- 57 - CRONIN R.F.P., MOORE S., MARPOLE D.G. -
Shock following myocardial infarction, a clinical survey of 140 cases.
Canad. Med. Ass. J., 1965, 93, 57.

- 58 - CUSHMAN P., DUBOIS J.J., DWYER E., ISSO J.L. -
Am. J. Med. Sci., 1963, 35, 196.
- 59 - DAVIES D.M. -
Letter to the editor : Glucagon in sulfonylurea hypoglycemia.
Lancet, 25 Mai 1968, p. 1154.
- 60 - De DUVE C. -
Glucagon, the hyperglycemic-glycogenolytic factor of the pancreas.
Lancet, 1953, 265, 99.
- 61 - DEKABON A., FIELD J.B. et STEVENS H. -
Familial idiopathic hypoglycemia.
Arch. Neurol., 1962, 7, 529.
- 62 - DEPARIS M., LELUC R., MANIGAND G. et AUZEPY P. -
L'hypoglycémie alcoolique.
Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 860.
- 63 - DEROT M. et PIGNARD P. -
Insuline, glucagon, hormone somatotrope.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1972, Flammarion Ed., P. 7.
- 64 - De VENANZI F. -
Comparison between-changes in serum inorganic phosphorus induced by glucose and glucagon in diabetics.
Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 1955, 90, 112.
- 65 - DEWONCK G., BACQ Z.H. et BARAC G. -
Influence du glucagon sur l'excrétion urinaire du calcium chez le chien.
C. R. Soc. Biol., 1963, 157, 897.
- 66 - De WULF H. et HERS H.G. -
The role of glucose, glucagon and glucocorticoids in the regulation of liver glycogen synthesis.
Europ. J. Bioch., 1968, 6, 558.
- 67 - DIAMOND G., FORRESTER J., DANZIG R. -
Hemodynamic effects of glucagon during acute myocardial infarction in man.
Clin. Res., 1970, 18 (1), 114.
- 68 - DIAMOND G., FORRESTER J., DANZIG R., PARMLEY W.W., SWAN H.J. -
Acute myocardial infarction in man : comparative effects of norepinephrine and glucagon.
Am. J. Cardiol., 1971, 27, 612.
- 69 - DORF G. -
L'hypoglycémie induite par l'alcool chez l'adulte.
Thèse - Paris, 1967.

- 70 - DORNER et STAHL -
Recherches sur le glucagon. 1) lieu d'origine ;
2) relations entre l'hypophyse antérieure et le système alpha cellulaire chez le chien.
Rev. Fr. d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1957, 2,
p. 26 et 118.
- 71 - EDDY J.D., O'BRIEN F.T., SINGH S.P. -
Glucagon and hemodynamic of acute myocardial infarction.
Brit. Med. J., 1969, 4, 663.
- 72 - Editorial : Glucagon in cardiac failure.
Lancet, 1970, 2, 137.
- 73 - Editorial : Glucagon, a perspective.
Circulation, 1972, 45, 513.
- 74 - EDWARDS J.C. et TAYLORS K.W. -
Fatty acids and the release of glucagon from isolated guinea pig islets of pancreas incubated "in vitro".
Biochem. Biophys. Acta, 1970, 215, 310.
- 75 - ELRICK H., HLAD C.J., WITTEN T. -
The enhancement of peripheral utilisation of glucose by glucagon.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 1830.
- 76 - ELRICK H., HUFFMAN E.R., HLAD C.J., WHIPPLE N. et STAUB A. -
Effects of glucagon on renal function in man.
J. Clin. Endocrinol., 1958, 18, 813.
- 77 - ELRICK H., WITTEN T.A., ARAI Y. -
Glucagon treatment of insulin reactions.
New England J. Med., 1958, 258, 476.
- 78 - ELRICK H., WIPPLE N., ARAI Y., HLAD C.J. -
Further studies on the renal action of glucagon.
J. Clin. Invest., 1959, 19, 1274.
- 79 - ENTMAN M.L., LEVEY G.S., EPSTEIN S.E. -
Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart : evidence for increase in sarcotubular calcium stores mediated by 3'5' AMP.
Circulation Res., 1969, 25, 429.
- 80 - EPSTEIN S.E. et BRAUNWALD E. -
Clinical and hemodynamic appraisal of beta-adrenergic blocking drugs.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 139, 952.
- 81 - EPSTEIN S.E., SKELTON C.L., LEVEY G.S. et All. -
Adenylcyclase and myocardial contractility.
Ann. Inter. Med., 1970, 910, 453.

- 82 - EPSTEIN S.E., LEVEY G.S., SKELTON C.L. -
Adenylcyclase and Cyclic AMP : Biochemical links in
the regulation of myocardial contractility.
Circulation, 1971, 43, 437.
- 83 - ESTIVALS J.P. -
Le glucagon en cardiologie.
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1971, 47, 379.
- 84 - EXTON J.H. et PARK C.R. -
Stimulation of gluconeogenesis from lactate by
epinephrine, glucagon and cyclic 3'5' AMP in the
perfused rat liver.
Pharmacol. Rev., 1966, 18, 181.
- 85 - EXTON J.H. et PARK C.R. -
Control of gluconeogenesis in liver. III : effects
of lactate, pyruvate, fructose, glucagon, epinephrine
and 3'5' AMP on gluconeogenic intermediates in the
perfused rat liver.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 1424.
- 86 - EXTON J.H. et CORBIN J.C. et PARK C.R. -
Control of gluconeogenesis in liver. IV : differential
effects of fatty acids and glucagon on ketogenesis
and gluconeogenesis in the perfused rat liver.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 4095.
- 87 - FARAH A. et TUTTLE R. -
Studies on the pharmacology of glucagon.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1960, 129, 49.
- 88 - FEDERSPIEL G., CONTE N., TRISOTTO A. et SCANDELLARI C. -
Action hypocalcémisante du glucagon chez l'homme :
données préliminaires.
Annales d'Endocrinologie, Paris, 1970, 31 (4).
- 89 - FOA P.P. et GALANSINO G. -
Glucagon, chemistry and function in health and
disease.
1 vol., CC Thomas Ed. Springfield 1962.
- 90 - FRANCOIS R., JARLOT B., HERMIER, UGLIENCO A. -
Diététique et traitement des glycogénoses hépatiques.
Sem. Hôp., 1964, 40, 1049.
- 91 - FREINKEL N., ARKY R.A. et Coll. -
Alcohol hypoglycemia. IV current concepts of its
pathogenesis.
Diabetes, 1965, 14, 350.
- 92 - FRIEDBERG C.K. -
Cardiogenic shock in acute myocardial infarction.
Circulation, 1961, 23, 325.

- 93 - FRIEDBERG C.K. -
Maladies du coeur.
Tome II. 3^e édition.
Librairie Maloine, 1969, p. 644.
- 94 - FRIEDENBERG R., METZ R. et Coll. -
Differential plasma insulin response to glucose
and glucagon stimulation following ethanol priming.
Diabetes, 1971, 20, 397.
- 95 - FROESH E.R., BALLY P., GUHL U., RAMSEIER E., LABHART A. -
Die Wirkung des Glucagons auf die Fettgewebe.
Schweiz. Med. Wschr., 1960, 90, 1329.
- 96 - GALLOWAY -
Lancet, 13 Avril 1968, p. 815.
- 97 - GAULTIER M., LECLERQ A. -
Les hypoglycémies toxiques.
Gaz. Med. Fr., 1963, 70, 813.
- 98 - GAVRILESCO S., STREIAN C. et POP T. -
Action hémodynamique du glucagon au cours de la phase
aigüe de l'infarctus du myocarde chez l'homme.
Arch. Mal. Coeur, 1971, 64, 1348.
- 99 - GIARD P., CROCCEL L., LEVRIDAN B., BEDAGUE J.P., VALOUR M. -
Intoxication volontaire par sulfamide hypoglycémiant.
A propos d'une observation.
J. Sci. Med. Lille, 1965, 83, 289.
- 100 - GLEIZE -
Lab. Novo. Le glucagon.
- 101 - GLICK G., PARMLEY W.W., WECHSLER A.S. et SONNENBLICK E.H. -
Glucagon : its positive inotropic and chronotropic
properties as studied in the cat papillary muscle
preparation, intact dog heart and conscious human
subjects. (Abstracts).
Am. J. Cardio., 1967, 21, 99.
- 102 - GLICK G., PARMLEY W.W., WECHSLER A.S. et SONNENBLICK E.H. -
Glucagon : its positive inotropic and chronotropic
properties as studied in the cat papillary muscle pre-
paration, intact dog heart and conscious human sub-
jects.
Am. J. Cardiol., 1968 Janvier, 21.
- 103 - GLICK G., PARMLEY W.W., WECHSLER A.S. et SONNENBLICK E.H. -
Glucagon : its enhancement of cardiac performance in
cat and dog and persistence of its inotropic action
despite betareceptor blockade with propranolol.
Circulation Res., 1968, 22, 789.

- 104 - GOLD H.K., PRINDLE K.H., LEVEY G.S. et All. -
Effect of glucagon on the failing myocardium.
Circulation, 1969, 40, suppl. 3, 91.
- 105 - GOLD H.K., PRINDLE K.H., LEVEY G.S., EPSTEIN S.E. -
Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylcyclase.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 999.
- 106 - GOLDSCHLAGER N., ROBIN E., COWAN C.M., LEB G., RING J. -
The effect of glucagon on the coronary circulation in man.
Circulation, 1969, 40, 829.
- 107 - GOLDSTEIN R.E., REWOOD D.R., BEISER G.D., EPSTEIN S.E. -
Comparison of the inotropic and chronotropic activity of glucagon and isoproterenol in the intact canine heart.
Circulation, 1969, 39 et 40, suppl. 3, 93.
- 108 - GOLDSTEIN R.E., SKELTON C.L. et Coll. -
Effects of glucagon on contractility and adenylcyclase activity of human papillary muscles.
Circulation, 1970, 42, suppl. 6, 158.
- 109 - GOODALE W.T., OLSON R.E., HACKEL D.B. -
The effect of mild diabetes and insulin on heart muscle metabolism in man.
J. Clin. Invest., 1951, 30, 642.
- 110 - GOODFORD P.J., VAUGHAN WILLIAMS E.M. -
Intracellular Na and K concentrations of rabbit atria, in relation to the action of quinidine.
J. Physiol. Londres, 1962, 160, 483.
- 111 - GOURGON R., MOTTE G., FABIATO A., CHRISTELER P. -
Le choc cardiogénique.
Revue du Praticien, 1969, 19, 3179.
- 112 - GREENBERG B.T., TSAKIRIS A.G., MOFFITT E.A., FRYE R.L. -
The hemodynamic and metabolic effects of glucagon in patients with chronic valvular disease.
Proc. Mayo Clin., 1970, 45, 132.
- 113 - GROLLMAN A., Mc CALES W.E., WHITE F.N. -
Glucagon deficiency as a cause of hypoglycemia.
Metab. Clin. Exp., 1964, 13, 686.
- 114 - HAGEN J.H. -
Effects of glucagon on the metabolism of adipose tissue.
J. Biol. Chem., 1961, 236, 1023.
- 115 - HAIAT R. et CHICHE P. -
Le glucagon en cardiologie.
Coeur et Med. Int., 1970, 9, 95.

- 116 - HARRISON T.R. -
Failure of the circulation.
Baltimore, 1935, Williams and Wilckins.
- 117 - HATT P.Y. et MORAVEC M. -
La cellule myocardique.
Concours Médical, 1974, 1, 41.
- 118 - HAWORTH J.C. et COODIN F.J. -
Idiopathic spontaneous hypoglycemia in children.
Pediatrics, 1960, 25, 748.
- 119 - HAZARD J., DOMART A. -
Deux cas d'hémiplégie révélatrice d'une hypoglycémie
sévère provoquée par les sulfamides hypoglycémiants.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1965, 116, 473.
- 120 - HEDING L.G. -
Radioimmunological determination of pancreatic and
gut glucagon in plasma.
Diabetologia, 1971, 7, 10.
- 121 - HERAUD G. et ROUX E. -
Journées annuelles de nutrition et diététique.
Octobre 1973.
- 122 - HERNANDEZ R.E., GAGLIARDINO J.L. et RODRIGUEZ R.R. -
In vitro, insulinogenic effect of two aminooxydase
inhibitors.
Diabetes, 1969, 18, 417.
- 123 - HERS M.G., De WULF H., STAMANS W. -
The control of glycogen metabolism in the liver.
F.E.B.S. letters, 1970, 12, 73.
- 124 - HODGKIN A.L. -
Ionic movements and electrical activity in giant
nerve fibres.
Proc. Roy. Soc. B ; 1958, 148, 1-37.
- 125 - HUBBLE D. -
The action of glucagon on the blood sugar in normal
and diabetic persons.
Diabetes, 1955, 4, 197.
- 126 - KADEN M., OAKLEY N., FIELD J.B. -
Effect of alcohol on gluconeogenesis using the isola-
ted rat liver perfusion technique.
Amer. J. Physiol., 1969, 216, 756.
- 127 - KETTERER H., DUPIE J., EISENTRAUT A.M. et UNGER R.H. -
Insulin releasing factors of the gastrointestinal
tract.
Diabetes, 1966, 15, 522.

- 128 - KIMBALL C.P. et MURLIN J.R. -
Aqueous extracts of pancreas. III some precipitation reactions of insulin.
J. Biol. Chem., 1924, 58, 337.
- 129 - KLEIN S.W., MORCH J.E. et MAHON W.A. -
Cardiovascular effects of glucagon in man.
Canad. Med. Ass. J., 1968, 98, 1161.
- 130 - KNIGHT M.J. et All. -
Br. Med. J., 1971, 440.
- 131 - KOCH-WESER J. -
Potentiation by glucagon of the hypoprothrombinemic action of warfarin.
Ann. Intern. Med., 1970, 72, 331.
- 132 - KRISTENSEN M. et MOLHOLM H. -
Potentiation of the tolbutamid effect by dicoumarol.
Diabetes, 1967, 7, 211.
- 133 - KUMAR R., MOLOKHIA F., MESSER J., ABELMANN W., HOOD W.Jr -
Glucagon in experimental acute and healing myocardial infarction.
Circ., 1970, 42, suppl. 6, 176.
- 134 - KUMAR R., SHARMA C.V., FAROUK A., NORMAN J.C. et Coll. -
Experimental myocardial infarctus ; efficacy of glucagon in acute and healing phase in intact conscious dogs : effects on hemodynamics and myocardial oxygen consumption.
Circul., 1972, 45, 55.
- 135 - KUSHNER R.S., LEMLI L., SMITH D.W. -
Zing glucagon in the management of idiopathic hypoglycemia.
J. Pediatrics, 1963, 63, 1111.
- 136 - LAMOTTE M., SEGRESTAA J.M., MARTIN E., VILDE J.L. -
Hypoglycémie mortelle par sulfamide hypoglycémiant chez un patient porteur d'un adénôme du cortex surrénal et d'une insuffisance rénale.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 2371.
- 137 - LANDAU B.R., LEVINE H.J., HERTZ R. -
Prolonged glucagon administration in case of hyperinsulinism due to disseminated islet-cell carcinoma.
New England J. Med., 1958, 259, 286.
- 138 - LA RAIA P.J., CRAIG R.J., REDDY W.J. -
Glucagon : effect on adenosine 3'5' monophosphate in the rat heart.
Am. J. Physiol., 1968, 215, 968.

- 139 - LA RAIA P.J., CRAIG R.J., REDDY W.J. -
Glucagon : biochemical mechanisms and contractility effects in heart.
Am. J. Cardiol., 1968, 21, 107.
- 140 - LAROCHE C., NENNA A., CREMER C., CAQUET R. -
Hypoglycémies graves chez les diabétiques traités par les sulfamides hypoglycémiants.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1965, 116, 461.
- 141 - LAWRENCE A.M. et FORLAND M. -
J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 878.
- 142 - LAWRENCE A.M. - Radioimmunoassayable glucagon levels in man ; effects of starvation, hypoglycemia and glucose administration.
Proc. Nat. Acad. Sci., 1966, 55, 316.
- 143 - LAWRENCE A.M. -
Glucagon : provocative test for pheochromocytoma.
Ann. Int. Med., 1967, 66, 1091.
- 144 - LAWRENCE A.M. -
Glucagon.
Ann. Rev. Med., 1969, 20, 207.
- 145 - LEFEBVRE P. et Van CAWENBERGE H. -
Le glucagon, seconde hormone pancréatique.
"Actualités Endocrinologiques", Journées de la Pitié.
1 vol, L'Expansion Ed., Paris, 1964, p. 201.
- 146 - LEFEBVRE P. -
Le glucagon : biochimie, antigenicité, dosage.
Gazette Médicale de France, 10 Janvier 1966, 1.
- 147 - LEFEBVRE P. -
Contribution à l'étude du rôle physiologique du glucagon.
Bruxelles, 1966, Arscia Ed.
- 148 - LEFEBVRE P. et LUYCKX A. -
Influence du glucagon sur le débit circulatoire pancréaticoduodénal et sur l'insulinémie du sang veineux pancréatique du chien.
Arch. Intern. Physiol. Bioch., 1966, 74, 867.
- 149 - LEFEBVRE P., CESSION-FOSSION A. et LUYCKX A. -
Glucagon, test for pheochromocytoma.
Lancet, 1966, 1366.
- 150 - LEFEBVRE P. et LUYCKX A. -
Glucagon stimulated insulin release.
Lancet, 1966, 1, 1040.

- 151 - LEFEBVRE P. et LUYCKS A. -
Glucagon et métabolisme du tissu adipeux.
Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu,
Paris, 1967, Flammarion Ed., P. 67-84.
- 152 - LEFEBVRE P. -
Le glucagon, seconde hormone pancréatique.
Paris, Bruxelles, 1967, Maloine et Arscia Ed.
- 153 - LEFEBVRE P., CESSION-FOSSION A., LUYCKS A., LECOMTE J.
et Van CAWENBERGE H. -
Interrelationships glucagon-adrenergic system in experimental and clinical conditions.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1968, 172 (2), 393.
- 154 - LEFEBVRE P. --
Hypothèses actuelles concernant le rôle physiologique du glucagon.
Acta Diab. Latina, 1968 5, 143.
- 155 - LEFEBVRE P. et LUYCKS A. -
Lipolytic action of glucagon "in vitro" and "in vivo".
In J. Vague, Physiologie of adipose tissue.
Amsterdam, 1969, Excerpta Medica Foundation, Ed. p.257.
- 156 - LEFEBVRE P. et LUYCKS A. -
Effects of insulin on glucagon enhanced lipolysis "in vitro".
Diabetologia, 1969, 5, 195.
- 157 - LEFEBVRE P. et LUYCKS A. -
The role of glucagon in clinical medicine in P.P. FOA, the action of hormones, gene to population.
Springfield (III), 1971, Thomas Ed., P. 315.
- 158 - LEFEBVRE P. et LUYCKS A. -
Glucagon et substrats énergétiques.
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu,
1972, Flammarion Ed., p. 93.
- 159 - lefebvre p. -
Glucagon and lipid metabolism ; in Lefebvre et Unger, glucagon, molecular physiology, clinical and therapeutic implications.
Oxford 1972, Pergamon press Ed.
- 160 - LEFEBVRE P. et UNGER R.H. -
Glucagon, molecular physiology, clinical and therapeutic implications.
Oxford et Londres, 1972, Pergamon Press Ed.
- 161 - LESTRADET H. -
Le glucagon.
Cahiers Coll. Med., 1967, 8, 1167.

- 162 - LEVEY G.S. et EPSTEIN S.E. -
Activation of adenylylcyclase by glucagon in cat and human heart.
Circulation Research, 1969, 24, 151.
- 163 - LEVY L.J., SPERGEL G. et BLEICHER S.J. -
Glucagon deficient man : model for the role of glucagon in fasting.
Presented at the 52 annual meeting of the Endocrine Society, St Louis, Missouri, Juin 1970, Diabetes p. 134.
- 164 - LIEBERMAN I. -
Le glucagon : son utilisation dans le traitement des hypoglycémies du diabète infantile.
Thèse 1964, Nancy.
- 165 - LILLEHEY, DENGBEAM et Coll. -
Nature of irreversible shock.
Ann. of S. 1964, 160 (4), 682.
- 166 - LINHART J.W., BAROLD S., COHEN L.S., HILDNER F.J., SAMET P. -
Cardiovascular effects of glucagon in man.
Amer. J. Cardiol., 1968, 22, 706.
- 167 - LIPSKI J.I., KAMINSKI D.M., DONOSO E. et FRIEDBERG C.K. -
The electro-physiologic properties of glucagon on the normal canine heart.
Am. J. Cardiol., 1969, 23, 124.
- 168 - LUCCHESI B.R. -
Cardiac actions of glucagon.
Circul. Res., 1968, 22, 777.
- 169 - LUCCHESI B.R., STUTZ D.R., WINFIELD R.A. -
Glucagon, its enhancement of atrioventricular nodal pacemaker activity and failure to increase ventricular automaticity in dogs.
Circul. Res., 1969, 25, 183.
- 170 - LUDERITZ B., BOLTE H.D., AVENHAUS H. -
Einflutz von glucagon auf das aktionspotential an einzelfesern des Papillarmuskels.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 1970, 76, 621.
- 171 - LUDERITZ B., BOLTE H.D. -
Zur Kardialen wirkung von glucagon.
Elektrophysiologische messugen am papillarmuskel des herzens.
Z. Kreisl. Forsch., 1971, im Druck, 60, 130.
- 172 - LUNDSGAARD E., NIELSEN N.A. et ORSKOV S.L. -
Glucagon the hyperglycemic glycogenolytic factor of the pancreas.
Scandinav. Arch. Physiol., 1939, 81, 11.

- 173 - LUYCKS A. et LEFEBVRE P. -
Arguments for a regulation of pancreatic glucagon secretion by circulating plasma free fatty acids.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1970, 133, 524.
- 174 - LUYCKS A., MASSI-BENEDETTI F. et LEFEBVRE P. -
Glucagon response to hypoglycemia in isolated perfused rat pancreas and its modification by circulating levels of free fatty acids (FFA).
Abstracts 7th Annual Meeting European Association for the study of Diabetes.
Southampton, 15-17 Septembre 1971.
- 175 - LUYCKS A. et LEFEBVRE P. -
Facteurs influençant la sécrétion de glucagon pancréatique et extrapancréatique.
In M. Austoni et Coll., Current topics on glucagon.
Padova, 1971, Cedam Ed., p. 113-128.
- 176 - LVOFF R. et WILCKEN D.E. -
Glucagon in heart failure and in cardiogenic shock, experience in 50 patients.
Circulation, 1972, 45, 534.
- 177 - Mac INTOSCH T.F. -
Propranolol and hypoglycemia.
Lancet, 1967, 1, 104.
- 178 - Mc INTYRE N., HOLDSWORTH C.W., TURNER D.S. -
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J. Clin. Endoc., 1965, 25, 1317.
- 179 - MACKRELL D.J. et SOKAL J.E. -
Antagonism between the effects of insulin and glucagon on the isolated liver.
Diabetes, 1969, 18, 724.
- 180 - Mac LEAN L.D., DUFF J.H., SCOTT H.M. et PERETZ D.I. -
Treatment of shock in man based on hemodynamic diagnosis.
Surgery Gyn. and Obst., 1965, 1, 120.
- 181 - Mc QUARRIE I., BELL E.T., ZIMMERMAN B. et WRIGHT W.S. -
Deficiency of alpha cells of pancreas as a possible etiological factor in familial hypoglycemia.
Fed. Proc., 1950, 9, 337.
- 182 - Mc QUARRIE I. -
Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants.
Amer. J. Dis. Child., 1954, 87, 399.
- 183 - MADISON L.L., LOCHNER A., WULFF J. -
Ethanol induced hypoglycemia.
II Mechanism of suppression of hepatic gluconeogenesis.
Diabetes, 1967, 16, 252.

- 184 - MAHON W.A., MORCH J.E. et KLEIN S.W. -
Cardiovascular effects of glucagon I.V. in man.
Circul., 1968, 38, suppl. 6, 132.
- 185 - MAKMAN M.H. et SUTHERLAND E.W. -
Use of liver adenylcyclase for assay of glucagon
in human gastrointestinal tract and pancreas.
Endocrinology, 1964, 75, 127.
- 186 - MALAISSE W., MALAISSE LAGAE F., KING S. -
Effect of neutral red and imidazole upon insulin
secretion.
Diabetologia, 1968, 4, 370.
- 187 - MALLETTE L.E., EXTON J. et PARK C.A. -
Effects of glucagon on amino-acid transport and
utilization in the perfused rat liver.
J. Biol. Chem., 1969, 244, 5724.
- 188 - MANCHESTER J.H., PARMLEY W.W., MATLOFF J.M., LEIDTKE A.J.,
LA RAIA P.J., HERMAN M.V., SONNENBLICK E.H., GORLIN R. -
Effects of glucagon on myocardial oxygen consumption
and coronary blood flow in man and in dog.
Circulation, 1970, 41, 579.
- 189 - MARGAIRAZ A. -
Insuffisance circulatoire aigüe se manifestant clini-
quement par un choc.
Concours Médical, 1971, suppl. au n° 17, 293.
- 190 - MARGOLIS S. et VAUGHAN M. -
Alpha glycerophosphate synthesis and breakdown in
homogenats of adipose tissue.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 44.
- 191 - MARINETTI G.V., RAY T.K., TOMASI V. -
Glucagon and epinephrine stimulation of adenylcyclase
in isolated rat liver plasma membranes.
Bioch. Biophys. Res. Commun., 1969, 36, 185.
- 192 - MARKS et SAMOLS E. -
Le glucagon : conceptions modernes de sa physiologie
et de sa fonction.
Revue de Médecine, 1967, 8 (17), 851.
- 193 - MARLISS E.B., AOKI T.T., UNGER R.H., SOELDNER J.S.
et CAHILL G.F. Jr -
Glucagon levels and metabolic effects in prolonged
fasted man.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 2256.
- 194 - MARRI G., COZZOLINO G., PALUMBO R. -
Lancet, 10 Février 1968, p. 303.

- 195 - MATLOFF J.M., MANCHESTER J.H., PARMLEY W.W. et Coll. -
Hemodynamic effects of glucagon and intra-aortic
balloon counterpulsation in canine myocardial infar-
ction.
Am. J. Cardiol., 1970, 25, 675.
- 196 - MATLOFF J.M., MANCHESTER J.H., PARMLEY W.W. et Coll. -
Beneficial effects of glucagon in canine myocardial
infarction and shock.
Am. J. Cardiol., 1970, 25.
- 197 - MAYER S.E., NAMM D.H., RICE L. -
Effect of glucagon on cyclic 3'5' AMP, phosphorylase
activity and contractility of heart muscle of the rat.
Circulation Res., 1970, 26, 225.
- 198 - MEILHAC B., Le PAILLEUR C., BOURAMOUE C., DELARUE F.,
DUMAS P. -
Assistance circulatoire par contrepulsion aortique.
Concours Médical, 1973, 17, 3115.
- 199 - MILLER L.L. -
Glucagon : a protein catabolic hormone in the isolated
perfused rat liver.
Nature, 1960, 185, 248.
- 200 - MINSKY I.A., PERISSUTI G., DAVIS N.C. -
The destruction of glucagon by the blood plasma of
various species.
Endocrinology, 1959, 64 (6), 992.
- 201 - MOIR T.W., NAYLER W.G. -
Coronary vascular effects of glucagon in the isolated
dog heart.
Circul. Res., 1970, 26, 29.
- 202 - MONSALLIER J.F., CARLI A., MESSING B., ROUYER J.L. -
Bétabloquants et remplissage vasculaire.
Nouvelle Presse Médical, 1972, 1, 1435.
- 203 - MORAN N.C. et PERKINS M.E. -
Adrenergic blockade of the mammalian heart by a
dichloro analogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, 124, 223.
- 204 - MORET P.R., MEGEVAND R. et GEMPERLE M. -
Action de diverses amines vasoactives sur la fonction
cardiaque normale et pathologique : choc cardiogénique
principalement.
4è Ass. Ann. de la Soc. Suisse d'Angéiologie.
Bibl. Cardiol., 1966, 17, 45.
- 205 - MORET P.R., DUCHOSAL F. et STEINMANN J.M. -
Glucagon : effets sur l'hémodynamique et le métabo-
lisme du myocarde.
Arch. Mal. Coeur, 1972, 8, 971.

- 206 - MULLER W.A., FALOONA G.R., AGUILA-PARADA E. et UNGER R.H. -
Abnormal alpha cell function in diabetes. Response to
carbohydrate and protein ingestion.
New Engl. J. Med., 1970, 283, 109.
- 207 - MULLER W.A., FALOONA G.R. et UNGER R.H. -
The effect of experimental insulin deficiency on
glucagon secretion.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 1992.
- 208 - MURAD F., CHI Y.M., RALL T.W. et SUTHERLAND E.W. -
Adenyl cyclase. III. The effect of catecholamines
and choline esters on the formation of adenosine 3'5'
phosphate by preparations from cardiac muscle and
liver.
J. Biol. Chem., 1962, 237, 1233.
- 209 - MURAD F., VAUGHAN M. -
Effect of glucagon on rat heart adenyl cyclase.
Bioch. Pharmacol., 1969, 18, 1053.
- 210 - MURLIN J., CLOUGH H.D., GIBBS C.B.F. et STOKES A.M. -
J. Biol. Chem., 1923, 56, 523.
- 211 - MURTAGH J.G., BINNION P.F., LAL S. et Coll. -
Hemodynamic effects of glucagon.
Brit. Heart J., 1970, 32, 307.
- 212 - NAYLER W.G., Mc INNES I., CHIPPERFIELD D., CARSON V.,
DAILE P. -
The effect of glucagon on calcium exchangeability,
coronary blood flow, myocardial function and high ener-
gy phosphates stores.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1970, 171, 265.
- 213 - NEAME P.B. et JOUBERT S.M. -
Post alcoholic hypoglycemia and toxic hepatitis.
Lancet, 1961, 2, 893.
- 214 - NOBEL-ALLEN N., KIRSCH M. et LUCCHESI B. -
Glucagon : its enhancement of cardiac performance
in the cat with chronic heart failure.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, 187 (3), 475.
- 215 - NORD H.J., FONTANES A.L., WILLIAMS J.F. Jr -
Treatment of congestive heart failure with glucagon.
Annals of Internal Medicine, 1970, 72, 649.
- 216 - OHNEDA A., AGUILAR-PARADA E., EISENTRAUT A.M. et
UNGER R.H. -
Control of pancreatic glucagon secretion by glucose.
Diabetes, 1969, 18, 1-10.
- 217 - PALOYAN E., PALOYAN D. et HARPER P.V. -
Glucagon induced hypocalcemia.
Metabolism, 1967, 16, 35.

- 218 - PALOYAN E., PALOYAN D. et harper p;v. -
The role of glucagon hypersecretion in the relationships of pancreatitis and hyperparathyroidism.
Surgery, 1967, 62, 167.
- 219 - PARK C.R. et EXTON J.E. -
Glucagon and glucose metabolism ; in P. LEFEBVRE
et R.H. UNGER, glucagon, molecular physiology,
clinical and therapeutic implications.
Oxford, 1972, Pergamon Press Ed.
- 220 - PARMLEY W.W. GLICK G., SONNENBLICK E.H. -
Cardiovascular effects of glucagon in man.
New Engl. J. Med., 1968, 279, 12.
- 221 - PARMLEY W.W., MATLOFF J.M., SONNENBLICK E.H. -
Hemodynamic effects of glucagon in patients following
prosthetic valve replacement.
Circulation, 1969, 39, suppl. 1, 1-163.
- 222 - PARMLEY W.W., MANCHESTER J.H., LIEDTKE A.J., LA RAIA P.
et Coll. -
Effects of glucagon on myocardial energetics.
Circulation, 1969, 40, suppl. 3, 159.
- 223 - PARMLEY W.W. et SONNENBLICK E.H. -
Glucagon : a new agent in cardiac therapy.
Am. J. Cardiol., 1971, 27, 298.
- 224 - PERKOFF G.T., PARKER V.J., HAHN R.F. -
The effects of glucagon in three forms of glycogen
storage disease.
J. Clin. Invest., 1962, 41 (5).
- 225 - PERON N. -
Le glucagon dans le traitement des comas insuliniques.
A.M.P., 1964, 122 (2), 401.
- 226 - POHL S.L., BIRNBAUMER L. et RODBELL M. -
Glucagon-sensitive adenyl-cyclase in plasma membrane
of hepatic parenchymal cells.
Science, 1969, 164, 566.
- 227 - POIRE R. et BIZOUARD P. -
Emploi du glucagon dans la réanimation des comas
hypoglycémiques provoqués. (à propos de 548 réveils).
Ann. Med. Nancy, 1970, 9, 53.
- 228 - POLUMBO R.A., LEIGHTON R.F., WEISSLER A.M. -
Efficacy of isoproterenol-glucagon infusion in pa-
tients with heart disease.
Circulation, 1971, 43, 786.
- 229 - POUSSET G. -
Le glucagon.
Cahiers Med. Lyonnais, 1968, 9, 923.

- 230 - PRYOR J., BERTHET J. -
Action du glucagon sur l'incorporation des acides aminés dans les protéines par le tissu hépatique in vitro.
Arch. Inter. Physiol. Bioch., 1960, 68, 227.
- 231 - PULLMAN T.N., LAVENDER A.R., AHO I. -
Direct effects of glucagon on renal hemodynamics and excretion of inorganic ions.
Metabolism, 1967, 16, 358.
- 232 - PURI P.S. et BING R.J. -
Comparison of the effects of glucagon and catecholamines on myocardial force-velocity relation of the normal, ischemic and failing heart.
Clin. Res., 1968, 16, 436.
- 233 - PURI P.S. et BING R.J. -
Effects of glucagon on myocardial contractility and hemodynamics in acute myocardial infarction. Basis for its possible use in cardiogenic shock.
Amer. Heart J., 1969, 78, 660.
- 234 - PUTELAT R., BOUHEY J., LACROIX M., VEILLET J. -
Un cas de coma hypoglycémique dû au chlorpropamide ; considérations sur l'emploi des sulfamides hypoglycémifiants dans les états paradiabétiques et dans les affections non diabétiques.
J. Med. Lyon, 1962, 43, 265.
- 235 - RATHERY M. et ROSSELIN -
Le glucagon.
Gazette Médicale de France, 1961, 68.
- 236 - RATHERY M. -
Le traitement des hypoglycémies par le glucagon.
Vie Médicale, 1966, 47, 1783.
- 237 - RATHERY M. -
Le glucagon en thérapeutique.
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 1972, Flammarion Ed. p. 119.
- 238 - REGAN T.J., LEHAN P.H., HENNEMAN D.H. et Coll. -
Myocardial metabolic and contractile response to glucagon and epinephrine.
J. Lab. Clin. Med., 1964, 63, 638.
- 239 - ROBERT M. et HUMAIR L. -
Effet cardiotonique du glucagon.
Schweiz. Med. Wschr., 1970, 100, 1345.
- 240 - ROBISON G.A., EXTON J.H. et PARK C.R. et SUTHERLAND E.W. -
Effect of glucagon and epinephrine on cyclic AMP levels in rat liver.
Fed. Proc., 1967, 26, 257.

- 241 - ROCHA et Coll. -
New England J. Med., 5 Avril 1973.
- 242 - RODBELL M., BIRNBAUMER L., POHL S.L. et KRANS N.M.J. -
Regulation of glucagon at its receptor ; in M.
Margoulies et F.C. Greenwood, structure activity
relationships of protein and polypeptide hormones.
Amsterdam, I.C.S., 241, Excerpta Medica, 1968, p. 199.
- 243 - ROMANI J.D., COMET M. -
Indications abusives des sulfonylurées antidiabétiques
et accidents hypoglycémiques.
Vie Médicale, 1966, 47, 1389.
- 244 - ROSENBLOOM A.L., SMITH D.W., COHAN R.C. -
Le traitement par le glucagon-zinc de l'hypoglycémie
idiopathique du nourrisson.
Amer. J. Dis. Child., 2 Août 1966, 112.
- 245 - ROSS G. -
Cardiovascular effects of glucagon.
Circulation, 1969, 40, suppl. 3, 174.
- 246 - ROSSI E. -
Le glucagon et son importance clinique.
Med. et Hygiène, 1957, 376, 481.
- 247 - ROTH H., THIER S. et SEGAL S. -
Utilisation du glucagon-zinc dans le traitement des
hypoglycémies d'origine tumorale.
New Engl. J. Med., 1966, 274 (9), 493.
- 248 - ROUAULT-DELAUVIGNE A., DEPASSE Y., ANGER J.P. -
Essais cliniques du glucagon Novo dans la cure de
Sakel.
Soc. Med. Psychol., Décembre 1964.
- 249 - ROWE G.G. -
Systemic and coronary hemodynamic effects of glucagon.
Amer. J. Cardio., 1970, 25, 670.
- 250 - RUMEAU M., SALVADOR M., LESBRE J.P., FAUVEL J.M. et
MERIEL P. -
Effet cardiotonique du glucagon dans la défaillance
cardiaque aigüe.
Revue de Médecine de Toulouse, 1970, 4, 335.
- 251 - SAMOLS E., TYLER J., MARRI G. et MARKS V. -
Stimulation of glucagon secretion by oral glucose.
Lancet, 1955, 1, 1257.
- 252 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V. -
Promotion of insulin secretion by glucagon.
Lancet, 1965, 2, 415.

- 253 - SAMOLS E., MARRI G., MARKS V. -
Interrelationships of glucagon, insulin, and glucose ;
the insulinogenic effect of glucagon.
Diabetes, 1966, 15, 855.
- 254 - SAMOLS E., TYLER J., MEGYESI L. et MARKS V. -
Immunochemical glucagon in human pancreas, gut
and plasma.
Lancet, 1966, 2, 727.
- 255 - SAMOLS E. et MARKS V. -
Nouvelles conceptions sur la signification fonction-
nelle du glucagon (pancréatique et extrapancréati-
que).
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris,
1967, Flammarion Ed.
- 256 - SAMOLS E., TYLER J.M., MARKS V. et MIAHLE P. -
The physiological role of glucagon in different
species : in C. Cual, progress in endocrinology.
Amsterdam, 1969, I.C.S., 184, Excerpta Med. Found. p; 206.
- 257 - SARCIONE E.J., BOOK N., SOKAL J.E. et Coll. -
Elevation of plasma epinephrine levels produced by
glucagon in vivo.
Endocrinology, 1963, 72 (4), 523.
- 258 - SCHULMAN J.L. et GREBEN S.E. -
The effect of glucagon on the blood level and the
clinical state in the presence of marked hypoglycemia.
J. Clin. Invest., 1957, 36, 74.
- 259 - SCHWARTZ O. et All. -
Neonatal hypoglycemia : report of a case of unusual
duration.
Pediatrics, 1955, 16, 658.
- 260 - SEMANIS J., GOLDBERG L.I. -
Effect of glucagon on electrolyte excretion in heart
failure.
Clin. Research, 1969, 17, 264.
- 261 - SOKAL J.E. -
The duration of glucagon effect.
Endocrinology, 1960, 67, 774.
- 262 - SOKAL J.E. et Coll. -
Studies of glycogen metabolism in liver glucogen
disease (Von Gierke's disease) : six cases with simi-
lar metabolic abnormalities and responses to glucagon.
J. Clin. Invest., 1961, 40, 364.
- 263 - SOKAL J.E. -
Glucagon, an essential hormone.
Amer. J. Med., 1966, 41, 331.

- 264 - SONNENBLICK E., PARMLEU W.W. et MATLOFF J. -
Hemodynamic effects of glucagon after prosthetic
valve replacement.
Circulation, 1968, 38, suppl. 6, 183.
- 265 - SPORN J. et NECHELESS H. -
Effect of glucagon on gastrointestinal mobility.
Am. J. Physiol., 1956, 187, 634.
- 266 - SPURNY O.M., WOLF J.W., DEVINS G.S. -
Protracted tolbutamid induce hypoglycemia.
Arch. Inter. Med., 1965, 115, 53.
- 267 - STAUB A., SINN L., BEHRENS O.K. -
Purification and cristallisation of hyperglycemic-
glycogenolytic factor.
Science, 1953, 117, 628.
- 268 - STAUER B.E. -
Die inotrope wirkung des glukagons am isoherten,
menschlichen ventrikelmyokard.
Klin. Wschr., 1971, im druck, 49.
- 269 - STEARNS N.S., CALLAHAN E.J. et ELLIS L.B. -
Value and hazards of I.V. procaïne amide therapy.
J.A.M.A., 1952, 148, 360.
- 270 - STEINBERG D., SHAFRIR E. et VAUGHAN M. -
Direct effect of glucagon on release of unesteri-
fied fatty acid from adipose tissue.
Clin. Res., 1959, 7, 250.
- 271 - STEINBERG D. et VAUGHAN M. -
Release of free fatty acids from adipose tissues in
vitro in relation to rates of triglycerides synthesis
and degradation. In A.E. Renold et G.F. Cahil, Jr
Handbook of Physiology, Section Adipose Tissue.
American Physiological Society, Washington, 1965,p.335.
- 272 - STEINER C., KOVALIK A.T.W. -
A simple technique for production of chronic complete
heart block in dogs.
J. Appl. Physiol., 1968, 25, 631.
- 273 - STEINER C., WIT A.L., DAMATO A.N. -
Effects of glucagon on atrio-ventricular conduction
and ventricular automaticity in dogs.
Circulation Res., 1969, 24, 167.
- 274 - STEPHEN S.A. -
Unwanted effects of propranolol.
Am. J. Cardiol., 1966, 18, 463.
- 275 - STEWART J.W., MYERBURG R.J., HOFFMAN B.F. -
The effect of glucagon on quinidine induced changes
in Purkinje fibers.
Circ., 1969, 39 et 40, suppl. 3, 196.

- 276 - SUTHERLAND E.W. et De DUVE C. -
Origin and distribution of hyperglycemic-glycogenolytic factor of pancreas.
J. Biol. Chem., 1948, 175, 663.
- 277 - SUTHERLAND E.W. et CORI C.F. -
Effect of the hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on liver phosphorylase.
J. Biol. Chem., 1951, 188, 531.
- 278 - SUTHERLAND E.W. et RALL T.W. -
The relation of adenosine 3'5' phosphate and phosphorylase to the actions of catecholamines and other hormones.
Pharmacol. Rev., 1965, 12, 265.
- 279 - SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A. et BUTCHER R.W. -
Some aspects of biological role of adenosine 3'5' monophosphate (cyclic AMP).
Circulation, 1968, 37, 279.
- 280 - SUTHERLAND E.W., ROBISON G.A. -
The role of cyclic AMP in the control of carbohydrate metabolism.
Diabetes, 1969, 18, 797.
- 281 - TAYLOR S.H., SAXTON C. et Coll. -
Insulin secretion following myocardial infarction with particular respect to the pathogenesis of cardiogenic shock.
Lancet, 1969, 2, 1373.
- 282 - TENNANT R. et WIGGERS C.J. -
The effect of coronary occlusion on myocardial contraction.
Am. J. Physiol., 1935, 112, 351.
- 283 - TIENGO A., ASSAN R. et TCHOBRUTSKY G. -
Pancreatoglucagon, GLI, Insulin, Growth Hormone in arginine infusion test, before and after 3 days fast in human (normal, diabetic and non diabetic obesities).
Diabetes, 1972.
- 284 - TIMMIS G.C., LIN R., RAMOS R.G. et GORDON S. -
Prolonged glucagon infusions in cardiac failure.
J. Amer. Med. Ass., 1973, 223, 293.
- 285 - TYBERGHEIN J. -
Action du glucagon sur le métabolisme des protéïnes.
Arch. Intern. Physiol., 1953, 61, 104.
- 286 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., Mc CALL M.S., KELLER S., LANZ H.C. et MADISON L.L. -
Glucagon antibodies and their use for immunoassay for glucagon.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1959, 102, 621.

- 287 - UNGER R.H., EISENTRAUT A.M., SIMS K. et Coll. -
Sites of origine of glucagon in dogs and humans.
Clin. Res., 1961, 9, 53.
- 288 - UNGER R.H., KETTERER H. et EISENTRAUT A.M. -
Distribution of immuno-assayable glucagon in
gastrointestinal tissues.
Metab., 1966, 15, 865.
- 289 - UNGER R.H. et EISENTRAUT A.M. -
Etudes récentes sur la physiologie du glucagon.
Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Paris,
1967, Flammarion Ed., p. 7.
- 290 - UNGER R.H., OHNEDA A., AGUILAR-PARADA E. et EISEBTRAUT A.M. -
The role of aminogenic glucagon secretion in blood
glucose homeostasis.
J. Clin. Invest., 1969, 48, 810.
- 291 - UNGER R.H., AGUILAR-PARADA E., MULLER N.A. et
EISENTRAUT A.M. -
Studies of pancreatic alpha cell function in normal
and diabetic subjects.
J. Clin. Invest., 1970, 49, 837.
- 292 - UNGER R.H., MULLER W.A. et FALOONA G.R. -
Insulin/glucagon (I.G.) ratio.
(Abstracts). Clin. Res., 1971, 19, 572.
- 293 - UNGER R.H. -
Glucagon physiology and pathophysiology.
New England J. Med., 1971, 285, 443.
- 294 - VANCE J.E., BUCHANAN K.D., CHALLONER D.R. et WILLIAMS R.H. -
Effect of glucose concentration on insulin and glucagon
release from isolated islets of Langerhans of the
rat.
Diabetes, 1969, 17, 187.
- 295 - VANDER ARK C.R., REYNODS E.W. -
Continuous infusion of glucagon in cardiogenic shock.
Circulation, 1969, 40, suppl. 3, 206.
- 296 - VANDER ARK C.R., REYNOLDS E.W. Jr -
Clinical avaluation of glucagon by continuous
infusion in the treatment of low cardiac output states.
Amer. Heart J., 1970, 79, 481.
- 297 - VAN ITALLIE T.B., BENTLEY W.B.A. -
Glucagon induced hyperglycemia as an index of liver
function.
J. Clin. Invest., 1955, 34, 1730.
- 298 - VAUGHAN M. -
Effect of hormones on phosphorylase activity in adi-
pose tissue.
J. Biol. Chem., 1960, 235, 3049.

- 299 - VAUGHAN WILLIAMS E.M. -
The mode of action of quinidine in isolated rabbit atria interpreted from intracellular records.
Brit. J. Pharmacol., 1958, 13, 276.
- 300 - VAUGHAN WILLIAMS E.M. -
Progrès dans la connaissance des nouveaux médicaments antidysrythmiques.
Ann. Cardiol. Angeiol., 1973, 22 (1), 1-12.
- 301 - WAREMBOURG H, BISERTE G., BERTRAND M. SEZILLE G. et JAILLARD J. -
La captation myocardique des acides gras libres chez l'homme : étude des acides gras individuels et action de divers agents pharmacodynamiques.
Clin. Chim. Acta, 1969, 29, 387.
- 302 - WAREMBOURG H., HOUDAS M., BERTRAND M.E., KETELERS J.Y. et VERMEERSCH M. -
Action du glucagon sur l'hémodynamique cardiaque, la circulation coronarienne et le métabolisme du myocarde chez l'homme.
Arch. Mal. Coeur, 1969, 62 (8), 1080.
- 303 - WAREMBOURG H., BERTRAND M.E., DUCLOUX G., PAUCHANT M. et Coll. -
Le glucagon à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde.
Arch. Mal. Coeur, 1973, 4, 449.
- 304 - WEILL J. et GOROUBEN J.C. -
Les hypoglycémies alcooliques.
Bull. Mem Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76, 1270.
- 305 - WHITEHOUSE F.W., BRYAN H.G. -
Glucagon for treatment of insulin hypoglycemia ; its use in patients with diabetes.
Ann. Practitioner and Digest of Treatment, 1959, 10 (8).
- 306 - WHITEHOUSE F.W. et JAMES T.N. -
Chronotropic action of glucagon on sinus node.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, 122, 823.
- 307 - WHITSITT L.S., LUCCHESI B.R. -
Effects of beta-receptor blockade and glucagon on the atrioventricular transmission system in the dog.
Circ. Res., 1968, 23, 585.
- 308 - WILCKEN D.E.L., LVOFF R. -
Glucagon in resistant heart failure and cardiogenic shock.
Lancet, 1970, 20 Juin, 1315.

- 309 - WILLIAMS J.F., CHILDRESS R.H., CHIP J.N., BORDER J.F. -
Hemodynamic effects of glucagon in patients with
heart disease.
Circulation, 1969, 39, 38.
- 310 - WILLIAMS J.F. Jr -
Glucagon and the cardiovascular system.
Ann. Intern. Med., 1969, 71, 419.
- 311 - WÖRNER H. et WEINGES K.F. -
Über den Einfluss von Insulin und Glucagon auf den
Glucosestoffwechsel des epididymalen Fettanhanges
der Ratte in vitro.
II Der Einfluss von Glucagon im Vergleich mit dem
Insulineffekt.
Klin. Wschr., 1961, 39, 243.

- oOo -

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

